

La méthémogloblinémie héréditaire récessive

Auteur : Docteur Pierre Beauvais¹
Date de création : septembre 1999
Mises à jour : novembre 2001
février 2004

Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray

¹Service de neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12, France.

[Résumé](#)
[Mots-clés](#)
[Nom de la maladie et ses synonymes](#)
[Maladies exclues et diagnostic différentiel](#)
[Critères diagnostiques](#)
[Incidence](#)
[Description clinique](#)
[Traitement](#)
[Etiologie](#)
[Génétique](#)
[Diagnostic prénatal](#)
[Questions non résolues](#)
[Références](#)

Résumé

La méthémogloblinémie héréditaire (MH) est une affection congénitale due à un déficit profond en NADH-cytochrome b5 réductase, entraînant une méthémogloblinémie permanente de 15 à 50%. Cette enzyme existe sous deux isoformes : la forme soluble uniquement érythrocytaire, impliquée dans la réduction de l'hémoglobine, et la forme membranaire microsomiale ubiquitaire, impliquée dans le métabolisme des acides gras et du cholestérol. Il existe deux formes cliniques. La MH de type I, caractérisée par une cyanose isolée dès la naissance, en règle bien tolérée et sans trouble associé, est liée au déficit de l'enzyme soluble érythrocytaire seul. La MH de type II est caractérisée par une cyanose dès la naissance, une apparition de troubles neurologiques graves dans les six premiers mois de vie et, secondairement, une déficience mentale, une athétose, une microcéphalie, un strabisme, des troubles digestifs et de déglutition, une hypotrophie. Le déficit enzymatique est généralisé dans tous les tissus, érythrocytes compris, touchant les deux formes de l'enzyme. L'affection est transmise sur le mode autosomique récessif. Le gène est localisé sur le chromosome 22, comportant neuf exons. Une quinzaine d'anomalies du gène ont été identifiées entraînant des anomalies sur des domaines différents de la protéine et expliquant les différences entre les types I et II. Le traitement repose sur la prise de bleu de méthylène ou d'acide ascorbique ou de riboflavine.

Mots-clés

Méthémogloblinémie - Encéphalopathie - Athétose - Cyanose - Cytochrome b5 réductase - Mutations - Chromosome 22 - Lipides cérébraux - Diagnostic prénatal.

Nom de la maladie et ses synonymes

Méthémogloblinémie héréditaire récessive (MHR), Méthémogloblinémie congénitale récessive, Déficit héréditaire en NADH - cytochrome b5 réductase, Déficit en NADH -

diaphorase, Déficit en ferrihémoglobine-réductase, Déficit en EC 1.6.2.2.

Maladies exclues et diagnostic différentiel

- Les Méthémogloblinémies toxiques, acquises

- La Méthémoglobinémie héréditaire dominante ou Hémoglobinosse M due à une hémoglobine anormale par anomalie structurale de l'une des chaînes alpha ou bêta de la globine.

- Les autres causes d'arriération mentale avec troubles neurologiques et notamment athétose, mais elles ne comportent pas de cyanose. Cependant, la cyanose peut ne pas attirer l'attention d'emblée, ce qui expose à un retard parfois important dans le diagnostic ou à sa méconnaissance.

Critères diagnostiques

1) Cliniques: cyanose avec ou non retard de développement associé à des troubles moteurs

2) Biologiques (1)

- Mise en évidence de la méthémoglobinémie par analyse spectroscopique d'un hémolysat, qui permet son identification sur l'existence d'un pic d'absorption à 630 nm disparaissant après addition de KCN, et l'exclusion d'une hémoglobinosse M dont le pic d'absorption anormal se déplace vers 620 nm. Dosage possible.

- Puis mise en évidence d'une réduction de l'activité enzymatique de la cytochrome b5 réductase en utilisant soit le substrat naturel (cytochrome b5), soit le complexe ferro cyanide-méthémoglobine comme substrat.

- La comparaison de l'activité de l'enzyme dans les érythrocytes et dans d'autres types cellulaires permet de différencier le type I et le type II.

Incidence

L'incidence est inconnue

Description clinique

La maladie se présente de deux façons bien différentes correspondant au type I et au type II (1-5).

1) Le **type I** est une affection bénigne traduite par une cyanose gris ardoisé, présente dès la naissance et bien visible aux doigts, orteils et lèvres. Elle est bien tolérée quand le taux de méthémoglobine ne dépasse pas 40% et n'entraîne alors qu'un préjudice esthétique. Au delà, elle peut entraîner quelques céphalées, vertiges, palpitations et légère dyspnée d'effort. Le déficit enzymatique est purement érythrocytaire. Les porteurs hétérozygotes ont un taux de méthémoglobine normal ou discrètement augmenté, et leur activité enzymatique est réduite de moitié.

2) Le **type II** est une affection sévère dans laquelle la cyanose est l'arrière plan associée à une encéphalopathie progressive précoce et sévère.

A la naissance, rien ne distingue les deux formes, mais progressivement apparaissent des troubles du comportement (irritabilité, cris, stagnation des acquisitions), des troubles neurologiques notamment du tonus, des vomissements et des difficultés alimentaires.

Toutes ces anomalies se précisent plus ou moins vite, en quelques semaines ou mois, parfois après un intervalle libre où tout semble normal ; mais habituellement vers six à neuf mois le tableau complet est constitué.

Ce tableau associe une arriération profonde avec désintérêt pour le monde extérieur, un syndrome athétosique majeur avec, sur fond d'hypotonie axiale, survenue de grands spasmes toniques et de mouvements involontaires des membres, une microcéphalie constante, un strabisme convergent, une hypotrophie parfois impressionnante, des difficultés d'alimentation et des troubles de déglutition. Des convulsions sont possibles. La mort survient à un âge variable, souvent par fausse-route. La cyanose est présente mais parfois modérée, pouvant passer inaperçue.

Le déficit enzymatique est ici généralisé, touchant à la fois les érythrocytes et tous les autres tissus (cerveau, foie, muscles, leucocytes, plaquettes, fibroblastes).

Traitement

Le traitement n'est efficace que sur la cyanose et ne modifie pas l'évolution de l'encéphalopathie : il est donc surtout employé dans le type I.

Il comporte trois possibilités :

- L'acide ascorbique (Vitamine C), dans l'ensemble bien toléré mais pouvant donner à long terme des troubles de la fonction rénale.

- La riboflavine (Vitamine B2), bien tolérée.

- Le bleu de méthylène.

Le traitement initial peut être intraveineux

- Bleu de méthylène 1 à 3 mg/kg (solution à 1%).

- Acide ascorbique 500 à 1000 mg par injection.

Le traitement d'entretien est oral

- Riboflavine 20 à 60 mg par jour.

- Acide ascorbique 100 à 500 mg par jour.

Le traitement préventif est important : il repose sur la contre-indication des médicaments oxydants.

Etiologie

La maladie est due à un déficit en NADH-cytochrome b5 réductase (1-7). Cette enzyme est une flavoprotéine qui transfère deux électrons de NADH vers deux molécules de cytochrome b5, son substrat naturel; ce dernier réduit ensuite directement plusieurs accepteurs d'électrons appartenant à divers systèmes oxydoréducteurs de la cellule.

La cytochrome b5 réductase des mammifères existe sous deux formes, l'une membranaire ubiquitaire, l'autre soluble érythrocytaire. D'un point de vue structural, les deux formes ont en commun le domaine catalytique hydrophile de la molécule comportant 275 résidus aminés ; la protéine membranaire comporte en plus une séquence supplémentaire N terminale de 25 résidus aminés qui constitue le domaine membranaire hydrophobe de l'enzyme et qui permet son ancrage aux phospholipides de la membrane.

1) Dans les érythrocytes, à l'état normal de nombreux facteurs contribuent à oxyder spontanément l'hémoglobine en méthémoglobine (ou hémoglobine oxydée Fe³⁺) ; d'où l'existence de plusieurs systèmes enzymatiques réducteurs qui ramènent l'hémoglobine à l'état normal fonctionnel Fe²⁺, l'un des plus importants étant la cytochrome b5 réductase.

Dans l'érythrocyte la forme soluble est majoritaire à 65-80% et assure la réduction de la méthémoglobine ; la fraction membranaire minoritaire intervient dans le recyclage de la vitamine E.

2) Dans les autres tissus de l'organisme, l'enzyme est majoritairement sous la forme microsomale membranaire. Elle est localisée sur la face externe du reticulum endoplasmique et fait partie d'un complexe intervenant dans la désaturation des acides gras et dans la synthèse du cholestérol; elle est aussi présente dans les membranes externes des mitochondries et des péroxysomes, et dans l'appareil de Golgi. La forme soluble minoritaire joue un rôle mal connu.

Génétique

1) Le gène de la cytochrome b5 réductase est localisé sur le bras long du chromosome 22 (locus DIA-1 ; q13.31-qter) (8,9). Il s'étend sur 31 kb et comporte 12 exons, 9 décrits initialement, et 3 récemment identifiés (A. Leroux, résultats personnels); la partie 5' du gène, en amont de l'exon 1, présente les caractéristiques d'un promoteur à transcription ubiquitaire.

2) La maladie se transmet sur le mode récessif autosomique et résulte de mutations ponctuelles dans le gène de l'enzyme, intéressant les exons 2 à 9. On en connaît actuellement quinze, les uns homozygotes chez des patients issus de familles consanguines, les autres hétérozygotes composites chez des patients nés de parents non consanguins. La majorité sont des mutations faux-sens, les autres des mutations non-sens, erreurs d'épissage, délétion (1, 10, 11). L'identification de ces mutations permet d'expliquer l'hétérogénéité de la MHR. En effet les mutations détectées dans le type I bénin

touchent la partie 5' du gène (exons 1 à 5) qui correspond au domaine de fixation du cofacteur FAD dans la partie NH₂ terminale de la protéine : ce domaine est décrit comme une région responsable de la stabilité de l'enzyme; une anomalie à ce niveau se manifesterait par une instabilité et n'affecterait que les érythrocytes où aucune synthèse de novo ne se produit. Au contraire les mutations détectées dans le type II sévère touchent la partie 3' du gène (exons 5 à 9) qui correspond au domaine de fixation du donneur d'électrons NADH dans la partie COOH-terminale de la protéine : une anomalie à ce niveau modifierait le site actif de l'enzyme et empêcherait son fonctionnement dans tous les tissus de l'organisme.

Ce modèle s'appliquerait surtout aux formes homozygotes des mutations. Pour les mutations hétérozygotes composites, la combinaison variable des deux mutations rendrait compte de la symptomatologie, tantôt du type I, tantôt du type II.

Diagnostic prénatal

Il est possible depuis 1981 par comparaison entre l'activité cytochrome b5 réductase des cellules amniotiques prélevées par amniocentèse à la 16^{ème} semaine de grossesse, et celle des fibroblastes normaux. On lui préfère maintenant la biopsie de trophoblaste, plus précoce, dès la 9^{ème} semaine de grossesse (12).

Il n'est justifié que pour la MHR de type II en raison de la gravité de la maladie.

Questions non résolues

Il n'y a pas encore de certitude absolue quant au mode d'action des diverses mutations conduisant aux phénotypes MHR type I et type II.

Le mécanisme intime de l'encéphalopathie dans le type II, qui implique très vraisemblablement une anomalie de la désaturation des acides gras et de la synthèse du cholestérol entrant dans la constitution des lipides cérébraux, reste encore énigmatique et n'a pas encore reçu de confirmation biochimique précise.

Références

- 1) Wacjman H, Leroux A. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Hématologie*, 13-007-D10, 1998; 8 p.
- 2) Kaplan JC, Leroux A, Bakouri S, Grangaud JP, Benabadji M. La lésion enzymatique dans la méthémoglobinémie congénitale récessive avec encéphalopathie. *Nouv Rev Franç* 1974; 14 : 755-70.

- 3)** Leroux A, Junien C, Kaplan JC, Bamberger J. Generalised deficiency of cytochrome b5 reductase in congenital methaemoglobinemia with mental retardation. *Nature* 1975; 258: 619 - 20.
- 4)** Beauvais P, Leroux A, Kaplan JC. La méthémoglobinémie héréditaire avec arriération mentale et troubles neurologiques. *Nouv Presse Med* 1976; 5: 2793-5.
- 5)** Kaplan JC, Leroux A, Beauvais P. Formes cliniques et biologiques du déficit en cytochrome b5 réductase. *CR Soc Biol* 1979; 173: 368-79.
- 6)** Kaplan JC, Hanzlickova-Leroux A, Dreyfus JC. Etude de l'activité NADH-diaphorase des leucocytes dans la méthémoglobinémie congénitale récessive. *CR Acad Sci Paris* 1970; 270: 2223.
- 7)** Leroux A, Torlinski L, Kaplan JC. Soluble and microsomal forms of NADH-cytochrome b5 reductase from human placenta. *Biochim Biophys Acta* 1977; 481: 50-62.
- 8)** Fisher RA, Povey S, Bobrow M, Solomon E, Boyd Y, Carrit B. Assignment of the DIA 1 locus to chromosome 22. *Ann Hum Genet* 1977; 41: 151-55.
- 9)** Junien C, Vibert M, Weil D, Van-Cong N, Kaplan JC. Assignment of NADH cytochrome b5 reductase (DIA 1 locus) to human chromosome 22. *Hum Genet* 1978; 42: 233-39.
- 10)** Mota-Vieira L, Kaplan JC, Kahn A, Leroux A. Four new mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase gene from patients with recessive congenital methemoglobinemia type II. *Blood* 1995; 85: 2254-62.
- 11)** Owen EP, Berens J, Marinaki AM, Ipp H, Harley EH. Recessive congenital methaemoglobinemia type II, a new mutation which causes incorrect splicing in the NADH-cytochrome b5 reductase gene. *J Inherit Metab Dis*, 1997; 20: 610.
- 12)** Junien C, Leroux A, Lostenlen D, Reghis A, Boue J, Nicolas H *et al.* Prenatal diagnosis of congenital enzymopenic methaemoglobinemia with mental retardation due to generalised cytochrome b5 reductase deficiency: first report of two cases. *Prenatal diagnosis* 1981; 1:17-24.