

Suivi du diabète chez deux sœurs atteintes du syndrome d'anémie mégaloblastique sensible à la thiamine (vitamine B1)

Diabetes follow-up in two sisters with Thiamine-responsive megaloblastic anemia (vitamin B1)

Dr Farih Salma¹, Dr Sefsafi Zakia ², Pr Latrech Hanane¹, Pr Imane Zineb²

¹: service d'endocrinologie- diabétologie-Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, faculté de médecine et de pharmacie-Université Mohammed Ier –Oujda, Maroc

²: Unité de diabétologie pédiatrique, Hôpital d'Enfants- Rabat-UM5S

Résumé : L'anémie mégaloblastique sensible à la thiamine est un syndrome rare définie par l'association d'une anémie mégaloblastique, un diabète et une surdité et qui répond à des degrés variables au traitement par la thiamine.

But : rapporter deux observations de ce désordre rare chez deux sœurs S et M l'une âgée de 15ans et 1 mois, l'autre âgée de 9 ans, suivies à l'unité de diabétologie de l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Les deux sœurs ne présentent aucune anomalie cardiaque, rétinienne ou cérébrale... en dehors de cette triade. La mutation dans le gène SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3 qui code un transporteur fonctionnel de thiamine a été retrouvée chez les deux sœur.

Le traitement par la thiamine a permis de normaliser le taux de l'hémoglobine, la glycémie s'est stabilisée et l'implantation des implants cochléaires a permis à S et M de suivre des cours d'orthophonie.

Conclusion : Ces données signent le rôle crucial que joue la thiamine pour les cellules et les tissus et son importance dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire et le métabolisme des glucides.

Mots clés : Anémie mégaloblastique sensible à la thiamine, Diabète monogénique, Surdité congénitale, Vitamine B1.

Abstract: Thiamine-responsive megaloblastic anemia is a rare syndrome defined by the association of megaloblastic anemia, diabetes, and deafness which responds to thiamine.

Aim: we report two cases of this rare disorder in two sisters S and M, one has 15 years and 1 month old, and the other has 9, followed by the diabetology unit of Rabat Children's Hospital.

The two sisters have no cardiac, retinal or brain abnormalities ... outside this triad.

The mutation in the SLC19A2 gene on chromosome 1q23.3 that codes for a functional thiamine transporter was found in the genetic study.

Thiamine therapy normalized the hemoglobin level, stabilized glycemia, and cochlear implants allowed S and M to take speech therapy courses.

Conclusion: These data show the crucial role that thiamine plays for cells and tissues and its importance in the functioning of the respiratory chain and the metabolism of carbohydrates.

Keywords: Thiamine-responsive megaloblastic anemia, monogenic diabetes, congenital deafness, vitamin B1.

Date of Submission: 17-09-2019

Date of Acceptance: 02-10-2019

I. Introduction

L'anémie mégaloblastique sensible à la thiamine (AMST) ou Thiamine -responsive megaloblastic anemia (**TRMA**) ou Syndrome de Rogers est une maladie génétique associant une anémie mégaloblastique, un diabète insulino-dépendant et une surdité neurosensorielle.

C'est une maladie autosomique récessive dans laquelle la prise active de thiamine dans des cellules est dérangée. La base moléculaire étant à l'origine du désordre a été liée aux mutations dans le gène SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3 qui code un transporteur fonctionnel de thiamine (la protéine est prévue pour avoir 12 domaines de transmembrane).

L'AMST est caractérisée par une surdité neuro-sensorielle, un diabète sucré, une anémie mégaloblastique, une cardiomyopathie... L'atrophie du nerf optique et la dystrophie rétinienne ont été rapportées dans un nombre restreint de patients [4, 5, 6].

Le diagnostic différentiel des syndromes avec la surdité, le diabète sucré, l'atrophie du nerf optique ou la dystrophie rétinienne sont discutés. Les auteurs proposent que l'électrorétinogramme (ERG) soit réalisé chez tous les patients avec AMST.

L'anémie mégaloblastique survient entre l'enfance et l'adolescence. Elle est corrigée par la prise de thiamine à la dose de 25 - 75 mg par jour (Besoin quotidien chez l'individu normal 1,5 mg par jour) mais la macrocytose ne disparaît pas. L'anémie revient dès l'arrêt du traitement. Le diabète est de type non I et survient en même temps que l'anémie. La surdité est irréversible et le traitement par thiamine n'empêche pas sa régression [4, 5, 6, 8].

II. Patientes Et Observations

A) La première patiente :

Il s'agit de S de sexe féminin, née le 23/03/2004, de parents consanguins, hospitalisée le **03/03/2006** en pédiatrie II de l'hôpital d'Enfants du CHU de Rabat pour une cétose diabétique découverte suite à un syndrome polyuro-polydipsique.

Dans ses antécédents, S est issue d'une grossesse sans anomalies détectées avec un accouchement à terme par voie basse médicalisé. Elle est vaccinée selon le programme national d'immunisation.

Elle a présenté une surdité bilatérale congénitale, découverte à l'âge d'un an. Appareillée uniquement du côté gauche.

S est la deuxième d'une fratrie de 3 (l'aînée bien portante, M. née le 01/05/2010 « La deuxième patiente »).

L'examen clinique ne retrouve pas de dysmorphie et les explorations biologiques et radiologiques étaient sans anomalies (échographies rénale et cardiaque normales)

L'examen ophtalmique + fond d'œil était également normal

Peptide C est indétectable et Ac anti GAD : négatifs

Le diagnostic d'un diabète sucré insulino-dépendant est retenu et S. est mise sous insuline matin et soir selon le schéma conventionnel (mélange d'insuline rapide et NPH).

Devant l'association diabète sucré insulino-dépendant et surdité, le diagnostic de syndrome de wolfram a été évoqué dans un premier temps.

S. est ré hospitalisée à l'âge de 9 ans pour un syndrome anémique.

L'hémogramme montrait : une anémie macrocytaire, avec une hémoglobine à 5,8g/100 ml, VGM = 100 μ 3

Les fonctions hépatiques et rénales avec les électrolytes étaient sans anomalies.

Le Fer et la Ferritine sont augmentés,

La FT4, TSH us, les anticorps anti TPO sont normaux,

La vitamine B12 la Folate sérique également normales,

Les anticorps anti facteur intrinsèque (chimiluminescence) : recherche négative.

Le myélogramme a montré une mégaloblastose avec aspect d'une moelle normale.

L'étude génétique effectuée sur le sang de S a montré la présence de mutation génétique au niveau de SLC19A2 qui a confirmé le diagnostic d'anémie mégaloblastique thiamine dépendant. L'étude génétique est effectuée à l'UMR-S958 Inserm PARIS.

Un traitement par thiamine est démarré à forte dose avec prescription de la Vitamine B1 : 250mg : 2 cp / jour.

L'évolution est marquée par la correction rapide de l'anémie en quelques semaines avec passage de l'hémoglobine à 10g/dl.

Pour ce qui est de son diabète : le traitement par la thiamine n'a pas fait diminuer la dose d'insuline, avec un contrôle métabolique modéré.

Quant à la surdité, S prononce quelques mots et commence à comprendre mieux contrairement à quelques syllabes prononcées en 2012 et suit sa scolarité en classe spéciale.

L'évolution staturo pondérale et pubertaire est satisfaisante.

B) La deuxième patiente :

Il s'agit de M, la sœur de la 1^{ère} patiente S née le 01/05/2010, pour un diabète inaugural diagnostiqué à l'âge de 8 mois.

Dans ses antécédents, M est issue d'une grossesse sans anomalies détectées, avec un accouchement à terme par voie basse médicalisé. Elle est vaccinée selon le programme national d'immunisation

Elle a présenté une surdité bilatérale congénitale, découverte à l'âge de 8 mois, ayant bénéficié d'une transplantation cochléaire à l'âge de 2 ans.

M. est la troisième d'une fratrie de 3 (l'aînée bien portante, S née le 23/03/2004 « La première patiente »).

L'examen clinique ne retrouve pas de dysmorphie et les explorations biologiques et radiologiques étaient sans anomalies (échographies rénale et cardiaque normales).

Elle est mise sous insuline humaine schéma conventionnel par voie sous cutanée.

M. présentait également une surdité et a été référée en consultation ORL.

A l'âge de 2 ans : une NFS sanguine est revenue en faveur d'une anémie mégalo-blastique modérée (GR = $2,89 \times 10^6/\mu\text{L}$, HB = 9.7g/100 ml, Ht = 27,2 %, VGM = 94,2 μ3), le reste de l'examen biologique : Ionogramme sanguin et urinaire, Protides, Triglycérides, Cholestérol HDL et LDL, TP, TCA, CRP, Transaminases, bilirubine n'était pas trop perturbé.

L'Immunoanalyse : En dehors des folates qui étaient augmentés, le Fer, la Ferritine, les FT3, FT4, TSH us, les Anti TPO, la Vit B12 étaient normaux.

Une échocardiographie Doppler était normale

L'étude génétique a confirmé également pour M. le diagnostic d'anémie mégalo-blastique dépendante de la thiamine par la présence de mutation de SLC19A2.

Prescription également pour M. de la Vitamine B1 : Bivétine : 250 mg/ jour.

L'évolution est marquée par l'amélioration de son anémie : l'Hb s'est normalisée, elle est passée de 9,7 en 2013 à 10,1 en 2014 et à 11,9 en 2015, le VGM est passé de 94,2 en 2013 à 85,6 en 2014 et à 81 en 2015.

Pour le diabète, c'est un diabète insulino dépendant qui s'est stabilisé sous traitement par la thiamine. La dose d'insuline est stable avec un meilleur contrôle métabolique.

Quant à la surdité, M. a aussi bénéficié d'un implant cochléaire. Elle prononce bien plusieurs mots et comprend mieux que S.

Elle a un bon développement staturo-pondéral.

En 2016 le schéma insulinique a été changé et S.et M. sont passées toutes les deux au schéma basal bolus avec les analogues avec un meilleur équilibre glycémique et une meilleure qualité de vie.

III. Discussion

Les deux sœurs S et M présentent des tableaux cliniques similaires qui orientent tous vers ce qu'on appelle le syndrome d'anémie mégalo-blastique sensible à la thiamine.

Le diagnostic de ce syndrome était une étape cruciale dans la prise en charge adéquate de la maladie.

S. a été hospitalisée pour la première fois en 2006 quand elle avait deux ans pour une décompensation de son diabète, puis hospitalisée à plusieurs reprises la même année pour le même problème de diabète déséquilibré. Dès le début devant l'association diabète insulino-dépendant et surdité un diabète monogénique a été suspecté ; surtout un syndrome de wolfram étant donné la fréquence relative de ce diabète syndromique dans le contexte de consanguinité parentale.

(Le syndrome de Wolfram ou DIDMOAD, causé par la mutation du gène WFS-1 sur le chromosome 4p16.1 et qui se caractérise par un diabète insulino-dépendant, un diabète insipide, une surdité et une atrophie optique).

Mais le diagnostic de l'anémie mégalo-blastique a redressé le diagnostic et le syndrome de Rogers a été diagnostiqué avec la mise en évidence de la mutation génétique SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3

D'après la littérature [5, 6, 8, 15, 18], l'anémie mégalo-blastique thiamine-sensible est une anémie associée à une surdité irréversible et un diabète sucré. Le diabète commence par se corriger en réponse à la prise de thiamine puis, avec le temps, il devient progressivement insulino-dépendant.

C'est ce syndrome qui a été retenu finalement et on a pu réaliser d'autres investigations telles que le dosage du facteur intrinsèque, le dosage de la vitamine B12, les folates, la biopsie intestinale, le dosage des peptides C, le dosage des Anticorps anti GAD

L'étude génétique qui a confirmé la présence de mutation de SLC19A2 qui était à l'origine de ce syndrome.

Pour la surdité, c'est une surdité congénitale. La surdité chez S a été détectée à l'âge de un an. Appareillée à cette époque. Malheureusement elle n'a eu une implantation cochléaire que quand elle avait 9 ans. Par contre la surdité chez M a été détectée à l'âge de 8 mois et transplanté quand elle avait deux ans. Le déficit de l'audition ne semble malheureusement pas répondre à la supplémentation en thiamine [7, 8, 15]. Une évolution plutôt favorable en matière de compréhension et la prononciation des mots pour M. que pour S. L'explication de la différence entre les deux filles se trouve dans l'âge de l'implantation cochléaire. Si la surdité a été diagnostiquée à la naissance et l'implantation a été faite très précocement, le problème de la surdité peut ne pas se poser.

Les deux filles sont toujours suivies pour des séances d'orthophonie.

La thiamine joue surtout le rôle de coenzyme dans le processus de transformation des glucides, des protéines et des lipides de l'alimentation. Elle permet donc, au sein de nos cellules, de transformer en énergie le glucose et les autres carburants de notre alimentation. Une fois parvenue dans les cellules, la thiamine reçoit des groupements phosphate, et prend principalement la forme de pyrophosphate de thiamine ou TPP. Cette transformation la rend physiologiquement active. La vitamine B1 est donc une vitamine indispensable au métabolisme normal des sucres. Le pyrophosphate de thiamine est encore utilisé pour la production

d'acétylcholine. La vitamine B1 est donc par là nécessaire au fonctionnement des muscles, y compris le muscle cardiaque, ainsi qu'au processus de mémorisation.

La thiamine pyrophosphate est un cofacteur d'au minimum 4 enzymes importantes impliquées dans le métabolisme cellulaire : transcétolase, pyruvate déshydrogénase, α -cétoglutarate déshydrogénase, et enfin cétolase. Une réduction des concentrations intracellulaires de thiamine entraîne une baisse de synthèse des riboses d'acides nucléiques, générant comme conséquence un arrêt du cycle cellulaire suivi d'apoptose [4].

Dans l'AMST, la prise active de thiamine dans des cellules est dérangée. La base moléculaire étant à l'origine du désordre a été liée aux mutations dans le gène SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3 qui code un transporteur fonctionnel de thiamine (la protéine est prévue pour avoir 12 domaines de transmembranaire).

SLC19A2 est exprimé dans une grande variété de tissus tels que la moelle osseuse, le pancréas, le cerveau, la rétine, le cœur, le muscle squelettique, le rein, le foie, le poumon, l'intestin grêle, le colon, le pancréas et même le placenta, les lymphocytes et les fibroblastes [6]. Cependant, il a été très récemment démontré que SLC19A2 codait le seul transporteur de thiamine disponible au niveau de la moelle osseuse, d'une classe de cellules cochléaires et des cellules bêta pancréatiques [7]. Ainsi, les mutations de SLC19A2 provoquent un déficit en thiamine dans les cellules bêta pancréatiques et les autres tissus affectés, avec comme conséquence des défauts du métabolisme cellulaire, des traumatismes cellulaires et l'apoptose [8].

IV. Conclusion

Le syndrome de Rogers est une maladie métabolique rare, d'origine génétique, donnant des symptômes très variés.

Nous rapportons le cas de deux sœurs âgées actuellement respectivement de 15 ans et 1 mois et de 9 ans qui ont présenté un tableau clinique identique défini par l'association d'une anémie mégalo-blastique, une surdité de perception et un diabète insulino-dépendant.

C'est l'étude génétique qui a confirmé la présence de mutation dans le gène SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3 à l'origine de ce syndrome.

Un traitement basé sur l'administration orale de thiamine a été lancé immédiatement après les résultats de l'étude génétique. L'évolution a été marquée par la correction de l'anémie, la rémission du diabète sous insulinothérapie et une évolution staturo-pondérale très satisfaisante.

Les deux sœurs présentaient toutes les deux une surdité de perception bilatérale pour laquelle elles ont bénéficié d'une implantation cochléaire. Les séances d'orthophonies ont permis aux deux filles de prononcer plusieurs mots, de comprendre, de mémoriser et de suivre une scolarité dans des classes spéciales.

Bibliographie

- [1]. OMS : Thèmes de santé Nutrition Réf électronique www.who.int/topics/nutrition/fr
- [2]. Le nouveau guide des vitamines - Thierry Souccar & Dr Jean-Paul Curtay)
- [3]. Vitamines, sels minéraux, oligo-éléments - Dr Ph Dorosz
- [4]. Nat Genet. 1999 Jul;22(3):305-8. The gene mutated in thiamine-responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA) encodes a functional thiamine transporter. Fleming JC¹, Tartaglioni E, Steinkamp MP, Schorderet DF, Cohen N, Neufeld EJ.
- [5]. Présentation inhabituelle d'une anémie mégalo-blastique thiamine sensible ; Faten Tinsa, Saadia Ben Amor, Naziha Kaabachi, Mehdi Ben Lasouad, Khadija Boussetta, Souad Bousnina
- [6]. Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB, Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. Journal of Pediatrics 1969 ; 74 : 494-504.
- [7]. Fleming JC, Tartaglioni E, Steinkamp MP, et al. The gene mutated in thiamine-responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA) encodes a functional thiamine transporter. Nat. Genet. 1999 ; 22 : 305-308.
- [8]. Oishi K, Diaz GA. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome. 2003 Oct 24 [Updated 2012 Sep 20]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™
- [9]. Setoodeh A, Haghghi A, Saleh-Gohari N et al. Identification of a SLC19A2 nonsense mutation in Persian families with thiamine-responsive megaloblastic anemia. Gene 2013 ; 519 : 295-297.
- [10]. La Tunisie Médicale - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 159 - 163
- [11]. Galactosémie congénitale associée à un syndrome de Rogers chez une petite fille de 10 mois L. Crouzet-Ozenda Luci , S. De Smet, F. Monpoux , C. Ferrero-Vacher , F.Giuliano et N. Sirvent
- [12]. Archives de pédiatrie, 2011-01-01, Volume 18, Numéro 1, Pages 54-57 Copyright © 2010 Elsevier Masson SAS
- [13]. C. Atlan-Gepner, B. Vialettes Outline Diabetes & Metabolism Vol 25, N° 2 - juin 1999 p. 177
- [14]. (en) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 249270 249270
- [15]. (en) Judith C Fleming, Ellis J Neufeld, Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome In : GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2005. www.genetests.org.
- [16]. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1 2000 Faculté de médecine de nancy
 - a. thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine
 - b. Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale par Schuller Romuald le 10 novembre 2000Shoshin beri beri à l'île de la réunion a propos de sept cas
- [17]. SIMPORE et al., Burkina Médical, 2003 ; Vol. 6, N 1, p.99-107.
 - a. BURKINA MEDICAL 2003
 - b. Prévalence des hémoglobinopathies HbS et HbC au Burkina

- SIMPORE Jacques¹⁻², NIKIEMA Jean-Baptiste², SAWADOGO Luc², PIGNATELLI Salvatore¹, BLOT Isa¹, BERE Augustin², BARLATI Sergio³ et MUSUMECI Salvatore⁴
- [18]. long terme de suivi du diabète chez deux patients atteints du syndrome de anémie mégaloblastique thiamine-sensible. Valerio G1, Franzese A, Poggi V, Tenore A
- [19]. « Suivi du diabète chez deux sœurs atteintes du syndrome d'anémie mégaloblastique sensible a la thiamine (vit B1) », Dr bensalah ali , memoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme universitaire de nutrition clinique et sciences des aliments. Année Universitaire : 2014 -2015

Dr Farih Salma. “ Suivi du diabète chez deux sœurs atteintes du syndrome d'anémie mégaloblastique sensible à la thiamine (vitamine B1) Diabetes follow-up in two sisters with Thiamine-responsive megaloblastic anemia (vitamin B1).” IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), vol. 18, no. 10, 2019, pp 16-20.