

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 2000

Thèse n° 129

**VITAMINE B12
ET CROISSANCE TUMORALE.
A propos d'un cas.**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2000

par

Carole JARDY

née le 1^{er} juillet 1971 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	PRESIDENT
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis	JUGE
Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude	JUGE
Monsieur le Docteur VENOT Jacques	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:
 Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
 Monsieur le Professeur DENIS François
 Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

Je remercie

Madame le Professeur VIDAL,
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de service.

Madame le Professeur BORDESSOULE,
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion
Chef de service.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU,
Professeur des Universités d'Hépatogastro-Entérologie
Praticien Hospitalier.

Monsieur le Professeur VANDROUX,
Professeur des Universités de Biophysique et traitement de l'image
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

*De nous faire l'honneur de faire partie de ce jury de
thèse et d'accepter de juger ce travail.*

*Tout au long de notre formation, nous avons pu
apprécier votre savoir et votre enseignement.*

Avec tous mes remerciements adressés particulièrement

A Monsieur le Docteur VENOT J.,

Pour m'avoir guidée dans le choix de ce sujet.

En reconnaissance pour son aide dans ce travail et au temps qu'il m'a consacré.

En souvenir des quelques mois passés dans son service, de sa passion pour la médecine qu'il a su nous faire partager.

A Monsieur le Docteur DESPORT J-C.,

Pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, sa disponibilité, son aide.

Merci enfin à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de cette thèse et à Danielle en particulier.

A mes parents,

Pour le continuel soutien qu'ils m'apportent.

En témoignage de mon amour.

A ma sœur, Laurence,

Pour son réconfort,

Pour notre complicité

A ma grand-mère

Qui m'est très chère.

A la mémoire de mes grand-parents.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Antoine.

PLAN

INTRODUCTION

1^{ERE} PARTIE : Cas clinique : Présentation, problématique

I.1. PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

I.2. RAPPELS SUCCINCTS SUR LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

I.2.1. Définition

I.2.2. Notion d'évolutivité, de pronostic.

I.3. INFLUENCE DE LA VITAMINOTHERAPIE SUR L'EVOLUTIVITE DE LA MALADIE

I.3.1. Evolution clinique

I.3.2. Evolution biologique

I.4. CONCLUSION

2^{EME} PARTIE : LA VITAMINE B12

II.1. GENERALITES SUR LES VITAMINES.

II.2. LA VITAMINE B12

II.2.1. Historique

II.2.2. Structure

II.2.3. Métabolisme

II.2.3.1. Absorption

II.2.3.2. Transport

II.2.3.3. Répartition et distribution

- II.2.3.4. Elimination
- II.2.4. Rôle de la vitamine
 - II.2.4.1. Fonction biochimique
 - II.2.4.2. Rôle de la vitamine ; hypothèses physiopathologiques
- II.2.5. Origines et besoins
- II.2.6. Contexte pathologique
 - II.2.6.1. Diminution des apports.
 - II.2.6.2. Diminution ou anomalie de l'absorption intestinale.
- II.2.7. Diagnostic clinique d'une carence en vitamine B12
 - II.2.7.1. Les signes hématologiques.
 - II.2.7.2. Les signes neurologiques et psychiatriques
 - II.2.7.3. Les signes cutanéomuqueux
 - II.2.7.4. Stérilité
- II.2.8. Diagnostic hématologique et biologique d'une carence en vitamine B12
 - II.2.8.1. Diagnostic hématologique
 - II.2.8.2. Diagnostic biologique
- II.2.9. Diagnostic étiologique.
- II.2.10. Utilisation thérapeutique de la vitamine B12
 - II.2.10.1. Traitement d'une carence
 - II.2.10.2. Autre indication : l'intoxication au cyanure
 - II.2.10.3. Les utilisations médicales usuelles
 - II.2.10.4. Les utilisations médicales plus controversées

3^{EME} PARTIE : RECHERCHES ET DISCUSSION

III.1. INTRODUCTION

III.2. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

- III.2.1. Hémopathies
- III.2.2. Cancers digestifs
 - III.2.2.1. hépatiques
 - III.2.2.2. intestinaux
 - III.2.2.3. gastriques
 - III.2.2.4. conclusion

- III.2.3. Tumeurs neurologiques
- III.2.4. Tumeurs cutanées
- III.2.5. Tumeurs génitales hormonodépendantes
- III 2.6. Cancers des voies respiratoires

III.3. DISCUSSION

- III.3.1. Notion de doses.
 - III.3.1.1. doses physiologiques.
 - III.3.1.2. doses thérapeutiques
 - III.3.1.3. Conclusion.
- III.3.2. Valeur des dosages biologiques.
 - III.3.2.1. Corrélation entre le taux plasmatique de la vitamine B12 et l'évolutivité de la tumeur.
 - III.3.2.2. Les analogues de la vitamine B12
 - III.3.2.3. Dosage tissulaire de la vitamine B12
 - III.3.2.4. Les protéines de transport.
- III.3.3. Les différentes « formes » de cobalamine.
- III.3.4. Réponse tumorale à la vitaminothérapie en fonction de sa « période d'administration ».
 - III.3.4.1. Action préventive de la vitamine B12
 - III.3.4.2. Notion d'acquisition de dépendance cellulaire à la méthionine ; la vitamine B12 à la phase précoce du processus néoplasique
 - III.3.4.3. Vitamine B12 et cancer avéré voire évolué
- III.3.5. Thérapeutiques associatives
 - III.3.5.1. La vitamine B12 stimule la cancérogenèse induite par un autre produit
 - III.3.5.2. La vitamine B12 associée à d'autres substances acquiert des propriétés antimétaboliques
- III.3.6. Vitamine B12 et « type » de tumeurs considéré
- III.3.7. Fréquence et mode d'administration

CONCLUSION

INTRODUCTION

La découverte de la vitamine B12 fut une longue et passionnante saga ; elle fut, en 1948, la dernière vitamine à être isolée.

Une découverte scientifique a rarement fait l'objet d'autant d'intérêt puisqu'elle a valu à certains de ses acteurs un prix Nobel de physiologie , de médecine et un autre de chimie.

Cette substance rouge, d'origine extrinsèque, indispensable à l'organisme, a été le fruit d'observations d'abord cliniques, puis hématologiques, morphologiques et enfin thérapeutiques.

Actuellement, aucune toxicité de la vitamine B12 n'est connue chez l'homme.

Cependant, elle est fortement soupçonnée d'avoir un effet promoteur sur la croissance des cellules tumorales et se trouve par conséquent contre-indiquée chez les sujets cancéreux.

A l'inverse, sa carence, est à l'origine de désordres neurologiques et hématologiques importants qui, à terme, peuvent mener au décès du patient.

La décision d'abstention thérapeutique au cours d'un processus néoplasique, jusque là préconisée par les laboratoires pharmaceutiques, peut donc s'avérer difficile à prendre pour les médecins confrontés à ce double problème de carence et de néoplasie.

Cette double problématique, loin d'être exceptionnelle, sera illustrée par l'étude du cas d'un patient de l'Hôpital de Saint Junien, porteur d'un syndrome de Zollinger-Ellison métastatique et d'une carence profonde en vitamine B12 du fait d'une gastrectomie.

Elle amène à s'interroger sur les rapports entre vitamine B12 et croissance tumorale :

- La contre-indication d'utilisation de la vitamine B12 repose-t-elle sur des données expérimentales sûres ou sur des principes physiopathologiques ?

- A l'heure où la recherche dans le domaine de la cancérologie est plus que jamais d'actualité aux Etats Unis mais aussi dans les pays européens, quelle place occupe la vitamine B12 au sein de ces programmes de recherche ?
- Face à un malade cancéreux carencé en vitamine B12, quelle conduite à tenir a été ou pourrait être proposée afin de répondre au mieux à l'intérêt du patient ?

1^{ERE} PARTIE :

Cas clinique : Présentation, problématique

I.1. PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

- **Le 5 avril 1983**, Monsieur M. Marcel, âgé de 58 ans, est hospitalisé dans le service de médecine interne de l'hôpital de SAINT JUNIEN, devant des troubles du transit apparus il y a 2 ans, ainsi qu'un amaigrissement progressif de 8 kg sans anorexie.

Aucun antécédent particulier n'est retrouvé.

L'interrogatoire révèle l'existence d'une diarrhée avec des selles liquides, évoluant par poussées d'une durée de 15 jours, entrecoupées de périodes de rémission.

Le traitement symptomatique prescrit par son médecin traitant est jusqu'alors resté inefficace.

Le premier bilan de « débrouillage » conduit à l'hypothèse diagnostique de **Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON** avec, comme arguments principaux, une bulbo-duodénite intense à la fibroscopie gastrique ainsi qu'une élévation de la gastrinémie à 292 pg/ml pour une valeur normale inférieure à 125 pg/ml. L'imagerie est quant à elle négative.

Un rendez-vous est donné 3 mois plus tard afin d'effectuer un test à la sécrétine, Monsieur M. ne s'y rendra pas.

- **En mars 1986**, soit 3 ans plus tard, on note une récurrence malgré le traitement anti-sécrétoire par anti H2 instauré en 1983, avec à nouveau des épisodes de diarrhée et un amaigrissement de 12 kg.

La gastrinémie est cette fois-ci à 5 fois la normale et l'on retrouve, lors du contrôle endoscopique, des ulcérations s'étendant de l'œsophage au duodénum.

Le bilan morphologique permet alors en partie de confirmer le diagnostic évoqué en 1983, avec la découverte d'une masse hypoéchogène de la tête du pancréas à l'échographie abdominale. Le foie paraît quant à lui, hétérogène.

Ce n'est que l'anatomopathologie de la tumeur qui apportera la certitude diagnostique lors de l'intervention chirurgicale réalisée le 18 avril 1986 par le Docteur GROUSSEAU.

Cette intervention consiste en :

- l'ablation de la masse pancréatique,
- l'ablation de plusieurs localisations métastatiques hépatiques,
- une cholécystectomie.

L'amélioration ne sera que transitoire puisqu'en **juillet 1986**, soit 3 mois plus tard, une oesogastrectomie totale avec plastie colique est réalisée devant une dysphagie majeure sur oesophagite intense et sténosante.

Le traitement antisécrétoire par anti H2 et IPP semble donc trouver ses limites et devant une extension métastatique hépatique constatée, sur les images scannographiques de contrôle, on prend la décision de débiter une chimiothérapie.

Le résultat sera satisfaisant, puisqu'en mai 1988 on constate une rémission clinique, biologique avec stabilisation des lésions secondaires hépatiques et ceci malgré le retrait de la streptozotocine du protocole (insuffisance rénale fonctionnelle lors de la 4^{ème} cure).

Durant 6 ans, Monsieur M. bénéficie d'une simple surveillance clinique et biologique tous les 6 mois, et hormis quelques fluctuations de la gastrinémie et des enzymes cholestatiques, il conserve un bon état général. Les lésions secondaires restent stables.

- **En juin 1994**, il est hospitalisé sur la demande de son médecin traitant devant, d'une part des signes d'artérite des membres inférieurs et, d'autre part la découverte d'une carence en folates lors d'un bilan systématique (macrocytose sans anémie sur la numération globulaire).

Un bilan cardio-vasculaire complet est réalisé comportant :

- un examen clinique orienté
- une recherche de facteur de risque
- un écho-doppler artériel des membres inférieurs.

On conclut effectivement à une artérite distale droite importante, avec sténose athéromateuse modérée de la fémorale superficielle droite, et un traitement par vasodilatateur est instauré.

Le déficit en folates n'est pas reconstruit et une supplémentation per-os en fer et vitamine B9 (TARDYFERON B9) est apportée.

- **En décembre 1995**, Mr. M est de nouveau hospitalisé pour asthénie, anorexie, accentuation récente de l'insuffisance rénale et doute sur une hépatomégalie.

Les examens complémentaires sont plutôt rassurants.

Nous assistons à une simple fluctuation des chiffres de la créatinine qui étaient en fait identiques en 1994. Du KAYEXALATE est introduit afin de maintenir une kaliémie correcte.

Nous ne pouvons rattacher de façon évidente, l'altération de l'état général du patient à une évolutivité de sa maladie du fait d'un bilan radiologique et biologique stationnaire. Seule, néanmoins, la gastrinémie continue à augmenter lentement.

- **Quatre mois plus tard**, son médecin traitant nous l'adresse pour asthénie persistante ainsi que paresthésies des extrémités se majorant depuis un mois. Parallèlement malgré la supplémentation en folate, la macrocytose persiste et une anémie apparaît.

A l'interrogatoire Mr M. dit présenter des fourmillements des deux mains depuis environ deux ans ainsi qu'une faiblesse musculaire. Ce n'est que depuis trois mois qu'il constate des paresthésies ascendantes des membres inférieurs.

A l'examen clinique, il n'est pas mis en évidence d'hypoesthésie. Par contre, les réflexes ostéotendineux sont diminués et l'on constate une légère atrophie musculaire.

Devant cette symptomatologie neurologique associée sur le plan biologique à une anémie macrocytaire, un contrôle concomitant du taux plasmatique de l'acide folique et de la vitamine B12 est demandé.

En attente des résultats, un électromyogramme est réalisé et conclut à une atteinte sensitivo motrice des deux nerfs médians, prédominant à gauche et des deux nerfs sciatiques poplités externes (SPE) droits et gauches à prédominance axonale.

Il est noté un retard des latences des ondes F, notamment pour le SPE, témoignant d'une participation radiculaire.

Les résultats biologiques du **29 mai 1996** confirment l'hypothèse de **carence en vitamine B12 avec un taux inférieur à 50 pmol/l** pour une norme comprise entre 160 et 420 pmol/l.

Le taux de folate (vitamine B9) est quant à lui normal.

La vitaminothérapie sera débutée le 5 juin 1996 par voie parentérale.

- **Nouvelle hospitalisation en mai 1996** (un mois plus tard) pour phlébite du membre inférieur gauche et asthénie.

Le bilan d'extension montre malheureusement une progression tumorale des lésions secondaires hépatiques et une gastrinémie à 6 fois la normale. En contre partie la scintigraphie à l'octréoscan 111 (réalisée devant une élévation de la PTH), écarte tout envahissement tumoral extra hépatique.

- **En avril 1997 M. M** est vu en consultation par le **Docteur VENOT** qui constate que son patient est en excellent état général. L'examen clinique est sans particularité en dehors d'une hypertrophie du lobe hépatique gauche, mais connue. La symptomatologie neurologique d'origine carencielle a disparu.

Sur le plan biologique, on ne retrouve plus d'anémie macrocytaire ; la gastrinémie est à 157 pg/ml.

- **Deux ans plus tard**, en janvier 1999, le tableau est sensiblement identique. On note une légère élévation de la gastrinémie à 250 pg/ml avec semble t-il, une discrète progression des métastases hépatiques.

I.2. RAPPELS SUCCINCTS SUR LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

I.2.1. DEFINITION (44, 26)

En 1955, **ZOLLINGER** et **ELLISON** ont décrit le syndrome qui porte leurs noms, qui associe une maladie ulcéreuse de la partie supérieure du tube digestif, une augmentation importante de la sécrétion gastrique acide et des tumeurs des îlots cellulaires non bêta du pancréas.

Ces tumeurs endocrines ectopiques, encore appelées gastrinome, se localisent préférentiellement au niveau de la tête du pancréas (80%) et sont en général petites et multifocales. Elles sécrètent de la gastrine responsable de l'hyperacidité gastrique.

Les deux principales manifestations cliniques sont :

- dans 90 à 95 % des cas des ulcères gastro-duodénaux répondant mal aux traitements médicaux classiques.
- Dans 40 % des cas, une diarrhée.

Entre le quart et la moitié des gastrinomes sont associés au syndrome de NEM (neuroendocrinopathies multiples).

I.2.2. NOTION D'EVOLUTIVITE, DE PRONOSTIC (44, 63)

Le comportement biologique des tumeurs est variable : 70 % des gastrinomes sont malins avec des métastases ganglionnaires ou hépatiques et moins fréquemment osseuses.

Ils ont en général une croissance lente, mais celle-ci peut être extrêmement variable et les localisations secondaires peuvent être plus agressives que la tumeur primitive elle-même.

Une étude prospective cherchant à déterminer les facteurs pronostics de survie chez des patients porteurs d'un syndrome de ZOLLINGER ELLISSON a montré que le taux de survie était directement lié à la présence de métastases hépatiques. La fréquence des localisations secondaires hépatiques dépend de la taille et de la localisation de la tumeur primitive ainsi que de l'association ou non à une NEM.

Les métastases ganglionnaires quant à elles ne dépendent pas de ces facteurs et n'entraînent pas de diminution de la survie.

Ainsi, la morbidité et la mortalité dues aux gastrinomes sont de plus en plus liées à la croissance et à l'étendue de la tumeur elle-même. Dans le cas d'un diagnostic précoce, la réponse au traitement symptomatique (inhibiteur de la pompe à proton) est très satisfaisante.

I.3. INFLUENCE DE LA VITAMINOTHERAPIE SUR L'EVOLUTIVITE DE LA MALADIE

Dans le cas de ce patient, nous sommes amenés à nous poser la question d'une éventuelle poussée évolutive de la maladie secondaire à l'apport cobalaminique.

I.3.1. EVOLUTION CLINIQUE ET ICONOGRAPHIQUE

Si l'on reprend l'observation à partir de la première hospitalisation en 1983, on parvient à distinguer 5 phases évolutives.

1^{ère} phase de 1983 à 1986 :

Le diagnostic de syndrome de ZOLLINGER ELLISON est évoqué . Un traitement antisécrétoire est aussitôt instauré. Durant 3 années on constate une amélioration de la symptomatologie.

2^{ème} phase de mars 1986 à janvier 1987 :

On peut ici parler de période évolutive malheureusement accompagnée d'un échappement thérapeutique (anti H2 puis IPP).

Sur le plan iconographique, on constate un envahissement tumoral hépatique avec répercussion sur le bilan biologique (Syndrome cholestatique) et aspect évolutif des images scannographiques.

Deux interventions chirurgicales lourdes sont réalisées et une chimiothérapie débutée.

3^{ème} phase de mai 1987 à juin 1994

C'est une phase de rémission clinique avec néanmoins une augmentation de taille progressive des lésions secondaires.

4^{ème} phase de juin 1994 à mai 1996

Hormis l'apparition d'une pathologie vasculaire et d'une fluctuation du degré d'insuffisance rénale, cette période sera essentiellement marquée par une asthénie chronique du patient associée à des troubles neurologiques d'origine carencielle (vitamine B12). Les images scannographiques sont stables.

5^{ème} phase : depuis 1996

Malgré une nette amélioration clinique avec entre autre une disparition complète de la symptomatologie neurologique, le bilan d'extension hépatique reste lentement progressif.

I.3.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE

Si l'on essaie de comparer la courbe de progression (figure n° 1) de la gastrinémie du 1^{er} jour d'hospitalisation à 1999 avec l'évolution clinique du patient, on est frappé par leur synchronisme.

Cette constatation n'est plus évidente si l'on étudie le comportement de la courbe au moment du déficit vitaminique.

En effet, le taux de gastrine dans le sang reste très élevé avant et après la correction de la carence par administration de vitamine B12, et ceci malgré une amélioration nette de l'état général du patient.

De même, on ne retrouve pas de facteur étiologique évident pouvant expliquer la baisse de la gastrinémie de 450 pg/ml de décembre 1995 à mai 1996.

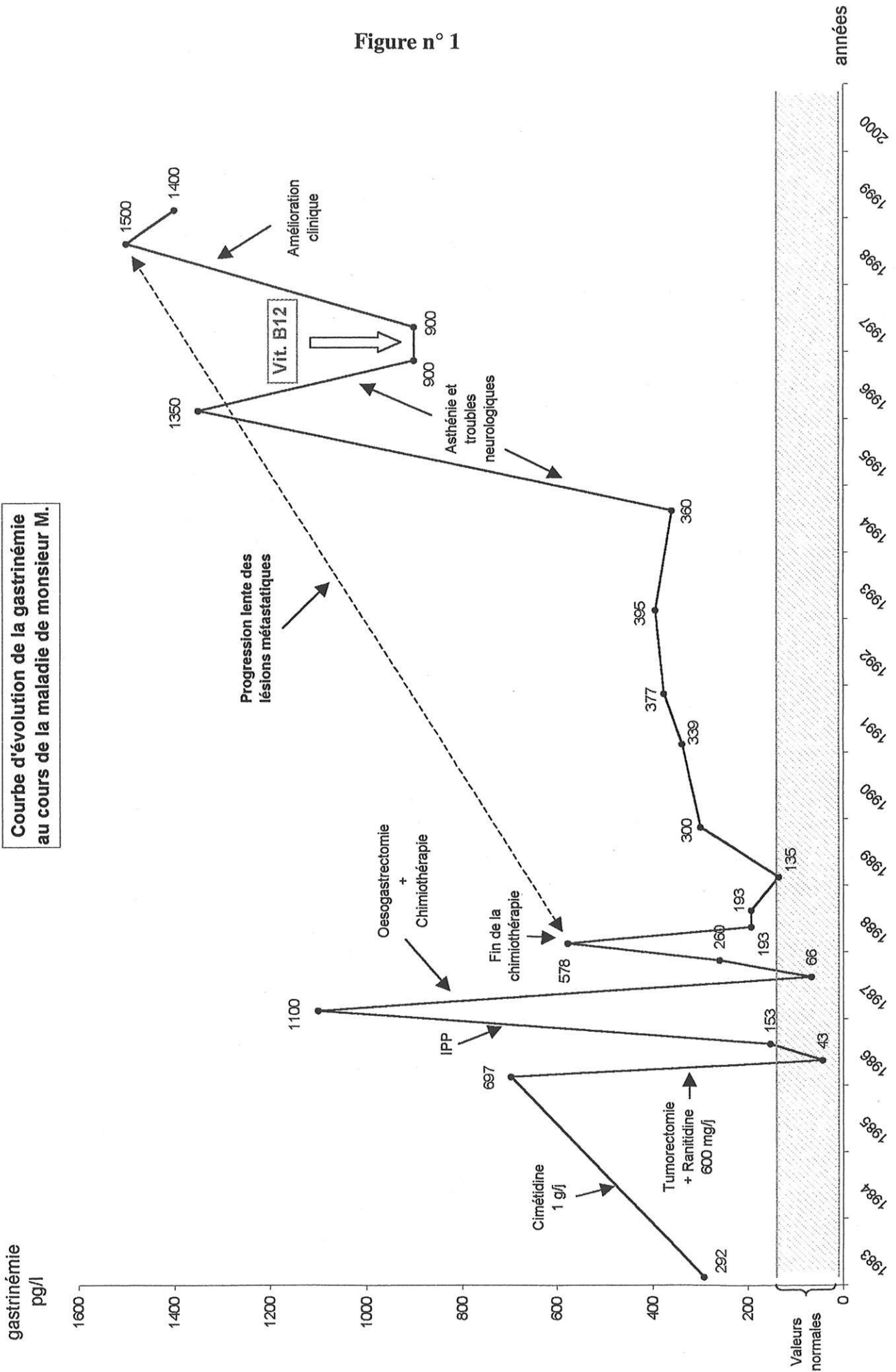
Le taux de gamma GT traduisant la cholestase ne semble pas, quant à lui, aussi bien se superposer aux accidents évolutifs.

I.4. CONCLUSION

Malgré quelques artefacts mal expliqués de la courbe de gastrinémie, on constate une progression régulière, d'allure linéaire à partir de la dernière cure de chimiothérapie jusqu'au dernier bilan en janvier 1999.

Figure n° 1

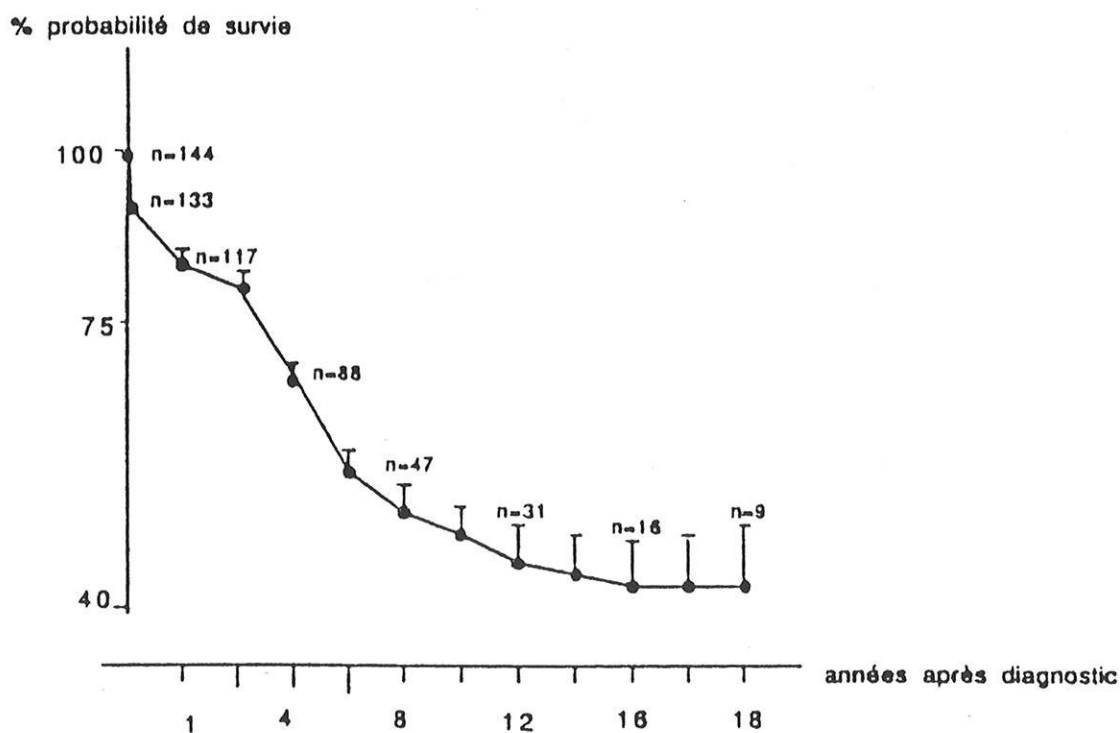
Courbe d'évolution de la gastrinémie au cours de la maladie de monsieur M.



De plus, l'évolution biologique et iconographique du patient n'est pas surprenante si on la compare à une courbe statistique de survie chez 144 cas présentant le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON suivis à l'hôpital BICHAT en 1985 (44). (figure n° 2)

Ainsi, nous n'avons pas d'argument objectif en faveur d'une quelconque influence de la vitaminothérapie sur la croissance tumorale, sachant de plus que nous possédons seulement trois ans de recul.

Figure n°2 : Probabilité actuarielle de survie chez 144 syndromes de ZOLLINGER-ELLISON suivis à l'hôpital Bichat (Paris).



(D'après Mignon et coll., *World J. Surg.*, 1986).

2^{ème} PARTIE :

la vitamine B12

II.1. GENERALITES SUR LES VITAMINES (37, 60)

Alors que dès l'antiquité les hommes soupçonnent l'origine nutritionnelle de certaines maladies (béribéri, scorbut, rachitisme), ce n'est qu'en 1911 que l'on confirme cette hypothèse et que l'on y ajoute un concept révolutionnaire, la notion de facteur nutritionnel indispensable à la vie.

C. FUNK va l'appeler **VITAMINE** (amine vitale).

De 1910 à 1950, des équipes de chercheurs isolent, identifient puis synthétisent les facteurs responsables des maladies carencielles.

A partir de 1955, on met en évidence de nouvelles propriétés des vitamines et par conséquent de nouvelles indications thérapeutiques.

Sur le plan de la structure chimique, les vitamines constituent un ensemble absolument hétérogène et c'est pourquoi on doit faire appel à d'autres critères pour en donner une définition.

On les définira en fait comme des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante.

La source en est alimentaire, quasi exclusivement, sachant qu'il existe une synthèse endogène et bactérienne minime.

La privation d'apport de cet aliment essentiel conduit à un syndrome de carence, qui selon la vitamine responsable, sera plus ou moins long à se manifester.

Un apport minime de la substance essentielle suffit à corriger la carence et donc les symptômes.

On classe en général les vitamines en deux groupes selon leur solubilité dans l'eau :

- Les vitamines hydrosolubles agissent surtout à l'intérieur des cellules et sont pour la plupart des composants de coenzymes essentielles. Elles sont donc nécessaires à la régulation des métabolismes et des échanges énergétiques.
- Les vitamines liposolubles agissent principalement dans les membranes, maîtrisant la croissance des tissus et leur régénération, participant à la biosynthèse des protéines comme aux défenses immunitaires.

Utilisation thérapeutique :

L'utilisation thérapeutique des vitamines se partage entre deux grandes indications :

Le traitement de l'hypovitaminose ou avitaminose d'une part, la recherche d'effets pharmacodynamiques propres d'autre part.

II.2. LA VITAMINE B12

II.2.1. HISTORIQUE (66, 37, 16)

La découverte de la vitamine B12 fut une longue et passionnante saga puisque cent cinquante ans se sont écoulés entre la description des premiers signes cliniques d'une anémie inexplicable, toujours fatale, et l'identification puis la synthèse d'une substance d'origine alimentaire capable de la guérir : **la vitamine B12**.

Plusieurs étapes sont à retenir :

- Comme pour la plupart des vitamines, c'est la mise en évidence d'un syndrome de carence qui a, ultérieurement, permis d'identifier un facteur extrinsèque alimentaire qui sera ensuite purifié, identifié et dénommé vitamine B12.

- Le syndrome de carence a été décrit, dès 1849, par Thomas Addison, puis par Biermer en 1872.
- En 1925 : **Minot** et **Whipple** étudiant l'anémie pernicieuse, découvrent la valeur thérapeutique du foie de veau dans cette affection chez le chien. L'histoire de la vitamine B12 commence.
- En 1926 : **Murphy** découvre les mêmes effets chez l'homme.
- En 1929 : **Castle** démontre l'existence de deux facteurs : l'un dit extrinsèque, d'origine alimentaire dont il sera démontré ultérieurement qu'il s'agit de la vitamine B12, l'autre dit intrinsèque sécrété par l'estomac ou *facteur intrinsèque*.

L'isolement de la substance active fut très difficile, la maladie ne pouvant être reproduite expérimentalement chez l'animal.

- Ce n'est donc qu'en 1948 que la vitamine B12 est obtenue sous forme de cyanocobalamine à l'état cristallisé à partir du foie. Cette découverte fut faite par des chercheurs de la firme MERCK aux Etats-Unis.
- En 1955, on isole le vrai principe actif, c'est à dire la **Cobalamine**.
- La fin de la saga de la vitamine B12 a lieu en 1972, près de 50 ans après les observations originales de Minot et Murphy.

Woodward .R , de l'université Harvard, réalise la **synthèse totale** de la vitamine B12. Cette substance rouge, vendue jusque-là au prix du rubis, devient alors l'un des médicaments les plus efficaces et les moins chers de la pharmacopée.

Une découverte scientifique a rarement fait l'objet d'autant d'intérêt puisqu'elle a valu à certains de ses acteurs un prix Nobel de physiologie et un autre de chimie.

Figure n° 3 : Personnalités ayant participé à la découverte de la vitamine B12.



G.W. Whipple, prix Nobel de physiologie ou médecine, 1934 (Nobel Foundation, Stockholm, Suède).



G.R. Minot, prix Nobel de physiologie ou médecine, 1934 (Nobel Foundation, Stockholm, Suède).



Réunion autour de Barbara Hodgkin (au centre avec les lunettes) lors du 1^{er} symposium international Biomedicine and Physiology of Vitamin B12 (Westminster Medical School, University of London, 1988).

II.2.2. STRUCTURE CHIMIQUE (16, 37, 60)

La vitamine B12 ou cobalamine, est l'une des molécules naturelles non polymères les plus compliquées. Elle appartient au groupe des composés corrinoïdes.

Sa structure fut établie en 1956 par radiocristallographie.

Cette macromolécule est composée d'un noyau tétrapyrrolique qui renferme en son centre un atome de cobalt relié à quatre atomes d'azote.

A partir de cette structure plane constituée d'un noyau porphyrinique on distingue deux étages :

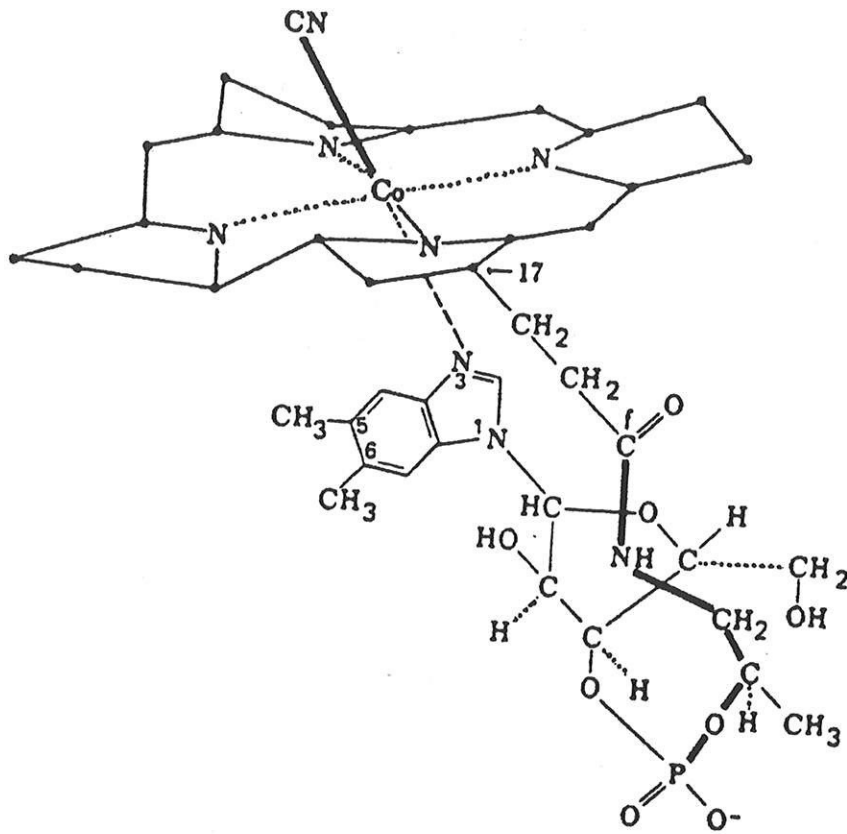
- un étage inférieur composé d'un groupement pseudo-nucléotidique dont le groupe imidazole est relié au cobalt et le phosphate à l'un des noyaux pyrroles.
- un étage supérieur fixé sur la valence laissée libre de l'atome de cobalt. Selon la nature du ligand fixé sur la valence, on distinguera quatre types de cobalamine :
 - . Un groupe cyanique pour la cyanocobalamine.
 - . Un groupe hydroxyle pour l'hydroxocobalamine
 - . Un groupe méthyle pour la **méthylcobalamine**.
 - . Un résidu 5' désoxyadénosyl pour la **5' désoxyadénosylcobalamine**.

Les deux dernières formes sont, chez les mammifères, les seules qui agissent en tant que cofacteurs enzymatiques. *Elles sont donc particulièrement importantes sur le plan métabolique.*

La vitamine B12 est hydrosoluble, thermostable, sensible aux ultraviolets.

Figure n° 4 : Vitamine B12 - Cyanocobalamine

Formule chimique.



II.2.3. METABOLISME (16, 26, 37, 47)

II.2.3.1. absorption

La vitamine B12 est d'origine extrinsèque. Elle est apportée par l'alimentation.

On la retrouve dans les aliments sous les quatre formes citées précédemment.

Elle est liée par des liaisons peptidiques à des protéines. La rupture de la liaison se produit d'abord durant la cuisson des aliments puis se complète par l'action des sécrétions gastriques et enzymatiques intestinales sachant qu'une deuxième liaison se produit au niveau gastrique avec la protéine R (d'origine gastrique et salivaire) .

Une fois libérée, la vitamine B12 sera absorbée selon deux mécanismes en rapport avec la dose apportée (doses physiologiques alimentaires et doses thérapeutiques plus fortes).

Il faut savoir que selon les tranches d'âge considérées, l'apport quotidien vitaminique varie entre 1 et 3 μ g .

a) Absorption passive

Le mécanisme de diffusion passive qui permet à la vitamine B 12 d'être absorbée par la muqueuse sur toute la longueur de l'intestin, n'est valable que lorsque des quantités importantes de vitamine se trouvent dans la lumière intestinale.

En effet, par ce mécanisme passif, seulement 1% de la vitamine B12 présente est absorbée.

b) Absorption active

C'est le mécanisme le plus intéressant quand il s'agit de doses physiologiques. L'absorption est quantitativement limitée à un maximum de 2 μ g/24 heures.

L'absorption active qui met en jeu un transport saturable mais aussi extrêmement spécifique nécessite la formation d'un complexe macromoléculaire avec une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales fundiques , « **le facteur intrinsèque : F.I.** ».

Une fois libérée de sa protéine porteuse (protéine R gastrique et salivaire) la cobalamine va pouvoir se complexer avec le facteur intrinsèque au niveau de la partie haute de l'intestin grêle et migrer grâce au péristaltisme intestinal jusqu'à l'iléon terminal où se trouvent des récepteurs spécifiques.

Ainsi, le facteur intrinsèque est un intermédiaire indispensable pour une absorption correcte de quantités physiologiques de vitamine B12. Il a pour mission de véhiculer la vitamine jusqu'à son lieu d'absorption.

La **transcytose** de la vitamine B12, au niveau des entérocytes de l'iléon distal répond à des mécanismes de trafic intracellulaire relativement complexes.

Schématiquement, le facteur intrinsèque est dégradé par des glycosidases et protéases, tandis que la vitamine B12 est, soit métabolisée dans la cellule, soit majoritairement transférée sur un protéine synthétisée par l'entérocyte, la **transcobalamine**.

Le complexe vitamine B12-transcobalamine est relargué au niveau du pôle basolatéral de la cellule et passe dans la circulation sanguine.

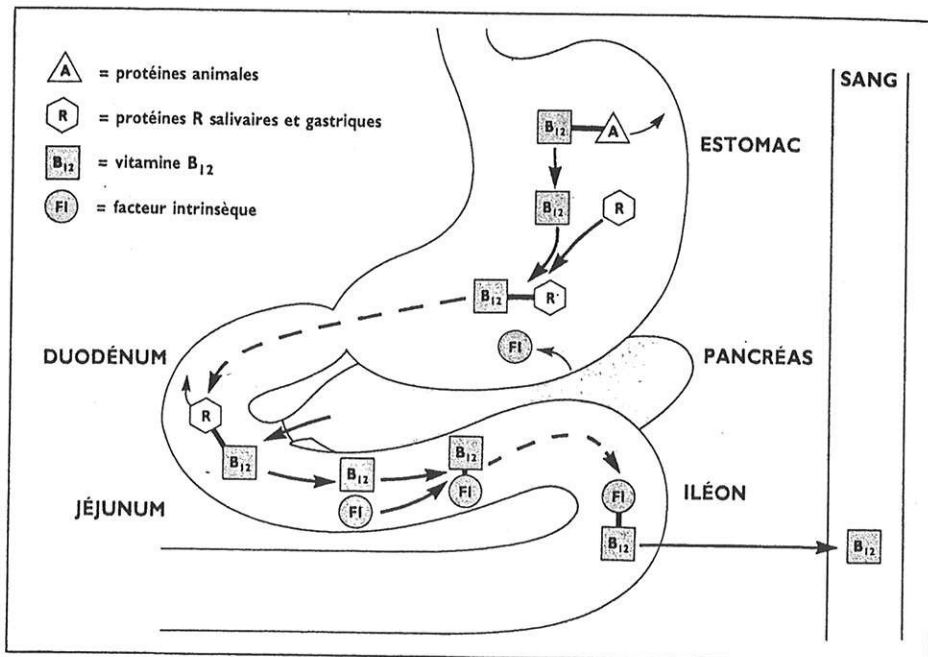


Figure n° 5 : Absorption de la vitamine B12

II.2.3.2. transport

Une fois dans le sang, pour poursuivre sa distribution dans l'organisme, la vitamine B12 doit être liée à des protéines de transport qui la véhiculent depuis sa sortie de l'entérocyte vers le foie puis les tissus périphériques. Ces protéines capables de se lier à la vitamine B12 ont été désignées sous le nom de transcobalamines.

Il en existe 3 types :

- la transcobalamine I (TCI) : C'est une glycoprotéine qui transporte la majorité des cobalamines circulantes sous forme méthylée. La liaison TCI-B12 est de longue durée et la vitamine recircule longtemps liée à cette molécule. Ce complexe joue probablement un **rôle de stockage**.
- la transcobalamine II (TCII) : C'est une glycoprotéine impliquée dans le transport de la vitamine nouvellement absorbée vers la circulation portale et entre les différents compartiments de l'organisme. Elle est nécessaire au **transport intracellulaire** de la vitamine B12.
- la transcobalamine III (TCIII) : C'est une glycoprotéine dont la fonction précise n'est pas encore bien définie. Elle pourrait jouer un rôle dans la pénétration hépatique de la vitamine B12.

Ainsi , on comprend que la **transcobalamine II** soit d'une grande importance du point de vue physiologique, car son absence, contrairement à celle de la transcobalamine I, est rapidement suivie de graves désordres hématologiques et cliniques.

II.2.3.3. répartition et distribution.

La majorité de la vitamine B12 circulante se trouve dans le plasma sous forme de méthylcobalamine liée à la TCI (ce que l'on peut considérer comme une forme de stockage). Le taux plasmatique moyen se situe entre 200 et 400 pg/ml.

La vitamine B12 tissulaire est constituée pour 70 à 80 % d'adénosylcobalamine et pour 20 à 30 % d'hydroxocobalamine.

Le stock global de cobalamine dans l'organisme est estimé à 3-4 mg.

Le foie est l'organe le plus riche en cette vitamine. Les autres tissus tels que les reins, les surrénales, les muscles, en contiennent des quantités moindres.

Le complexe formé par la vitamine B12 liée à son transporteur, la TCII, circule dans le sang, se fixe par sa partie protéique à un récepteur membranaire spécifique et pénètre dans la cellule.

La vitamine B12 se transforme alors en coenzymes actifs :

- méthylcobalamine au niveau du cytoplasme.
- adénosylcobalamine au niveau de la mitochondrie.

Les tissus cibles où est internalisée la vitamine B12 sont l'épithélium digestif, l'endothélium vasculaire, les lymphocytes, les hépatocytes, les cellules épithéliales placentaires, les cellules gliales du système nerveux central.

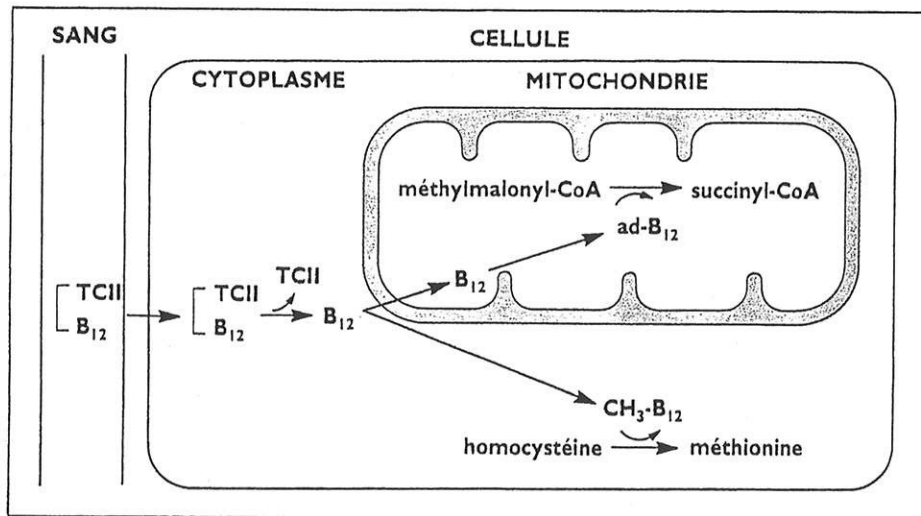


Figure n° 6 : Distribution de la vitamine B12

II.2.3.4. élimination

L'élimination de la vitamine B12 se fait principalement par l'intermédiaire de l'haptocorrine (protéine de liaison) dans la bile par voie fécale. L'excrétion urinaire est faible (0,25 µg/jour), limitée par l'existence d'un récepteur tubulaire de la transcobalamine.

Enfin, l'exfoliation des cellules épithéliales digestives est également un mécanisme non négligeable d'élimination des cobalamines.

Au total, l'élimination est de 2 à 5 µg.

La demi-vie est d'environ un an.

II.2.4. ROLE DE LA VITAMINE

II.2.4.1. fonction biochimique (37, 16, 47)

C'est en tant que coenzyme que la vitamine B12 intervient dans le déroulement de très nombreuses réactions biochimiques.

La vitamine B12 n'interviendra donc ni sous la forme de cyanocobalamine ni même d'hydroxycobalamine qui ne sont en fait que les formes de transition.

On les retrouvera sous forme de deux coenzymes actifs cofacteurs des réactions enzymatiques :

- la méthylcobalamine synthétisée dans le cytoplasme.
- La 5' désoxyadénosylcobalamine synthétisée dans la mitochondrie.

Des études effectuées sur le métabolisme des bactéries ont montré que la présence de ce coenzyme était nécessaire à l'accomplissement de nombreuses réactions enzymatiques, alors que chez l'homme, on n'a pu démontrer son **rôle obligatoire que pour deux réactions** :

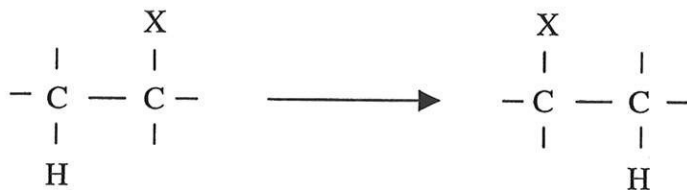
- réaction de transméthylation
- réaction d'isomérisation.

1- réaction des transméthylation :

Il y a transfert d'un radical méthyle (CH₃) d'un donneur, qui est dérivé de l'acide folique à un accepteur. Le coenzyme de cette réaction est la *méthylcobalamine*. Cette réaction aboutit à la formation de **méthionine** à partir de l'**homocystéine** avec comme « transporteur intermédiaire » la vitamine B12.

**2- réaction d'isomérisation :**

Il y a réarrangement de structure par migration intramoléculaire d'un groupement.



Le coenzyme est *l'adénosylcobalamine*.

Cette étape est particulièrement importante. Elle permet de passer du **métabolisme des lipides et des protéides à celui des glucides** (sachant que l'acide succinique, qui fait partie du cycle de KREBS, entre en jeu dans la réaction).

II.2.4.2. Rôle de la vitamine ; hypothèses physiopathologiques

(47, 9, 16)

Les déficits en vitamine B12 ont trois ordres de conséquences au niveau des tissus chez l'homme : un trouble de la multiplication cellulaire par défaut de synthèse d'ADN, des lésions neurologiques, un déficit immunitaire.

a) trouble de la multiplication cellulaire

L'hypothèse qui est retenue pour expliquer le défaut de synthèse d'ADN au cours d'anémies par déficit ou carence en vitamine B12 est celle dite du « piège des folates ». En fait la vitamine B12 n'intervient pas directement dans la synthèse d'ADN, mais sa carence entraîne une inhibition de cette synthèse par l'intermédiaire d'un déficit en folates actifs.

La conséquence de la carence en cobalamine sera une augmentation du rapport ARN/ADN cellulaire, marquant indirectement le blocage du processus mitotique. Ceci affecte en tout premier lieu les *lignées cellulaires à renouvellement rapide*, et notamment la lignée érythroblastique.

- Dans la moelle (medullogramme) on note la présence d'érythroblastes anormaux : **les mégalo blastes**. Ces derniers sont caractérisés par un assynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau en rapport avec le déséquilibre ADN/ARN.

L'anémie sera donc macrocytaire mais aussi arégénérative du fait de la dysérythropoïèse.

Ces anémies sont parfois associées et, plus volontiers en cas de carence profonde en vitamine B12, à une leuconéutropénie et à une thrombopénie .

On notera des métamyélocytes géants avec un noyau peu dense ; les polynucléaires circulants seront polysegmentés.

- Les cellules épithéliales sont de la même manière affectées (exemple : muqueuses digestives : atrophie, glossite de HUNTER).

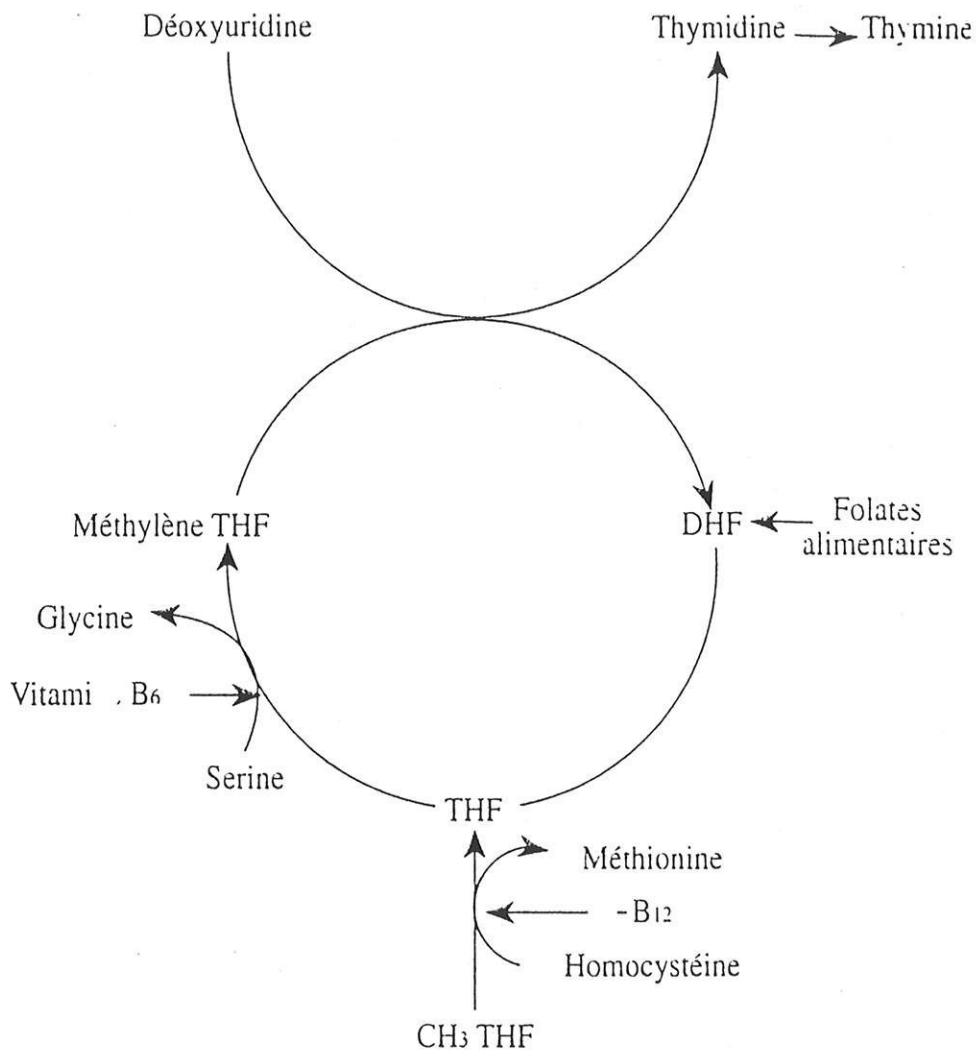


Figure n° 7 : Schéma montrant les anomalies de la méthylation de la désoxyuridine en thymidine, conduisant à un trouble de la synthèse de l'ADN. On notera l'intrication entre vitamine B6, vitamine B12 et folates.

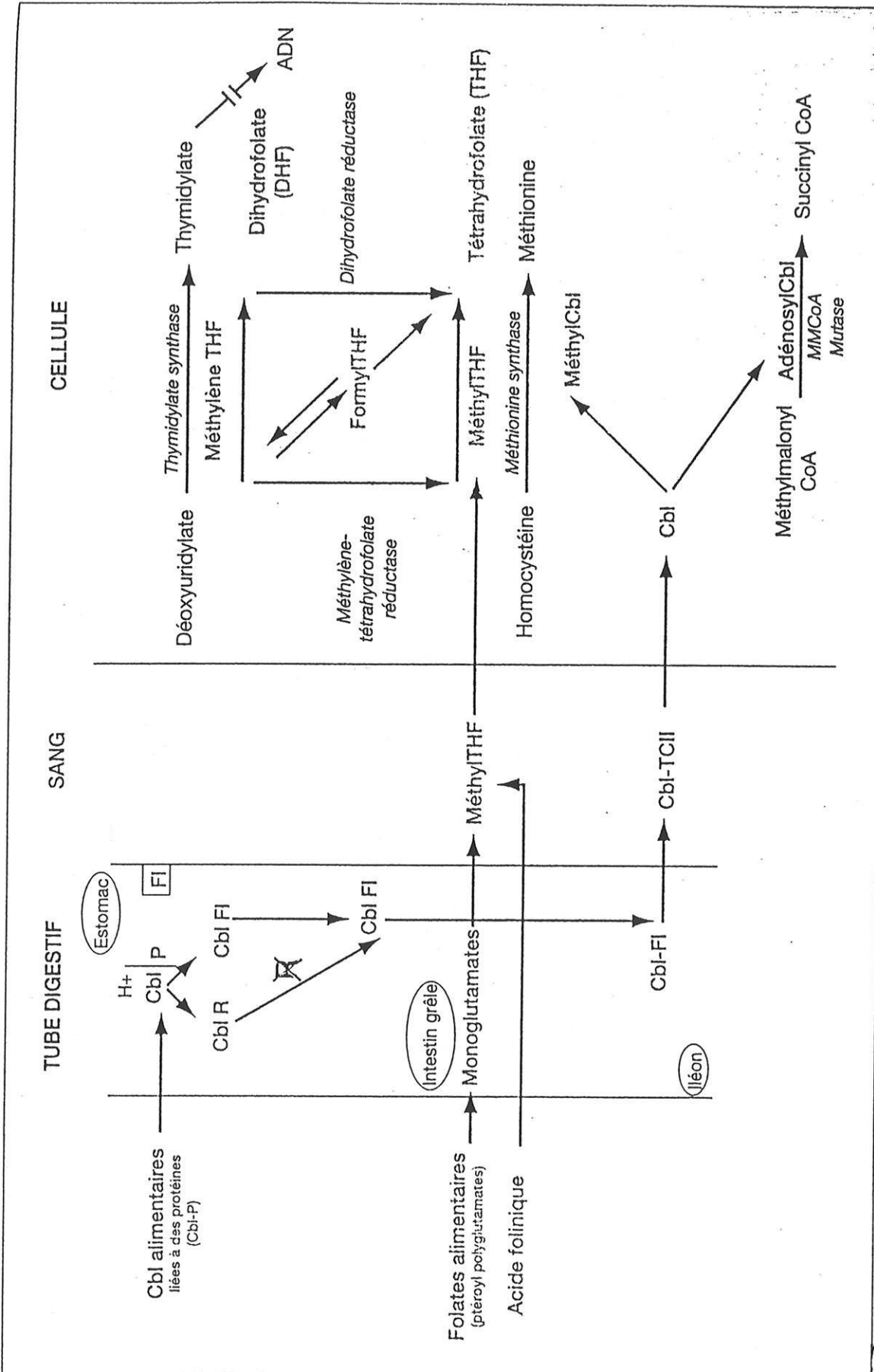


Figure n° 8 : Métabolisme des folates et des cobalamines.

b) troubles neurologiques

Enfin il existe des manifestations neurologiques qui peuvent prendre des formes variées et qui correspondent essentiellement à une altération de la synthèse de la myéline. L'hypothèse étiologique retenue est celle de la toxicité de l'accumulation de l'acide acétyl malonyl CoA secondaire au déficit en vitamine B12.

c) déficit immunitaire

L'absence de sécrétions d'anticorps notée au cours des déficits en cobalamine serait liée à l'impossibilité de produire des clones lymphoïdes nécessaires à fortifier la réponse anticorps (47).

II.2.5. ORIGINES ET BESOINS (16, 37)

La vitamine B12 est synthétisée exclusivement par les micro-organismes. Très peu répandue dans le règne végétal, elle est retrouvée en grande quantité dans certains crustacés, poissons et animaux supérieurs chez lesquels elle est apportée par des micro-organismes. Dans les tissus animaux, c'est au niveau du foie qu'elle est stockée en plus grande quantité, ce qui explique l'effet favorable du foie de veau constaté lors des premiers essais de traitement de l'anémie de BIERMER .

Selon une enquête réalisée en Bourgogne, l'apport en vitamine B12 chez les adultes se répartit pour 85 % avec les viandes, poissons, œufs et pour 15 % avec les produits laitiers.

Ainsi une alimentation dépourvue de nutriments d'origine animale peut conduire à une carence d'apport. Cette situation est cependant rarissime.

Les apports sont environ deux à cinq fois plus abondants dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.

Les besoins sont variables selon les périodes de la vie envisagées. Ils sont considérés comme particulièrement importants chez les enfants et chez les femmes en période gestationnelle ou d'allaitement.

Notion de statut vitaminique :

Le besoin quotidien est extrêmement minime, estimé à 2-5 µg/jour pour les adolescents et adultes.

En raison de l'importance des réserves hépatiques (1 à 2 mg) et des quantités minimales nécessaires, la carence en vitamine B12 est très difficile à réaliser. En fait, les réserves hépatiques peuvent satisfaire pendant environ 3 ans les besoins normaux de l'organisme.

II.2.6. CONTEXTE PATHOLOGIQUE (26, 37, 47, 16)

On distingue schématiquement 4 facteurs pouvant induire une carence vitaminique :

- diminution des apports
- diminution ou anomalie de l'absorption intestinale
- compétition de la vitamine B12 avec des substances médicamenteuses
- anomalies génétiques à l'origine d'enzymopathie.

II.2.6.1. Diminution des apports

Elles entraînent des anémies mégalo-blastiques mais sont tout à fait exceptionnelles dans nos pays industrialisés où seuls les végétariens stricts peuvent être concernés. De la même manière, les enfants nourris au sein de façon prolongée par une mère végétarienne sont susceptibles de présenter un retard de croissance et des manifestations cliniques de type neurologique.

II.2.6.2. Diminution ou anomalie de l'absorption intestinale

Elles sont beaucoup plus fréquentes que les précédentes et sont le principal mécanisme de carence observé dans les pays industrialisés.

a) Production inadéquate du facteur intrinsèque

1- anémie pernicieuse ou maladie de BIERMER

Il s'agit d'une affection rare survenant généralement après 60 ans.

La sécrétion du facteur intrinsèque cesse du fait de l'atrophie de la muqueuse gastrique.

Sur le plan anatomopathologique, on note une atrophie gastrique affectant la portion de l'estomac sécrétant l'acide chlorhydrique et la pepsine.

En fait, il existe des arguments majeurs en faveur de l'existence d'anomalies immunologiques dans la maladie de BIERMER.

La fréquence est sensiblement plus élevée chez les malades porteurs d'autres affections considérées comme d'origine immunologique, telles que la maladie de BASEDOW, le myxoedème, la thyroïdite, l'insuffisance cortico-surrénale idiopathique, l'hypoparathyroïdie.

2- Gastrites achlorhydriques non Biermerienne

Après 60 ans, elles sont dix fois plus fréquentes que la maladie de BIERMER.

Dans ce cas là, il existe une achlorhydrie qui empêche la libération des cobalamines alimentaires de leur support protéiques.

3- Gastrectomie totale

La carence en vitamine B12 par déficit en F.I est inévitable et survient dans un délai de cinq ans en moyenne.

4- Absence congénitale ou anomalie fonctionnelle du F.I

Il s'agit d'une affection rare dont les premières manifestations cliniques s'observent quelques mois après la naissance (troubles neurologiques). Le traitement par la vitamine B12 parentérale est efficace.

b) Maladies de l'iléon terminal

Dans ces situations, la capacité d'absorption de l'iléon distal est touchée.

Il s'agit principalement de la maladie de CROHN, la maladie de WHIPPLE et la tuberculose.

La malabsorption de la vitamine B12 est également observée après résection iléale.

Le **syndrome de Zollinger Ellison** provoque une malabsorption vitaminique par acidification de l'intestin grêle. Le transfert de la vitamine B12 du ligand R au facteur intrinsèque est ainsi retardé, perturbant la fixation du complexe vitamine B12-FI sur les récepteurs iléaux.

La pancréatite chronique avec insuffisance pancréatique exocrine (protéases) entraîne une absence de dissociation du complexe protéine R-vitamine B12 formé au niveau de l'estomac, et par conséquent une malabsorption de la vitamine B12.

Enfin il existe une maladie congénitale rare, la maladie d'Imerslun-Gräsbeck caractérisée par un défaut sélectif d'absorption de la vitamine B12 associé à une protéinurie.

c) Carence par compétition pour la vitamine B12

- *Par modification de la flore bactérienne intestinale .*

Une anémie mégaloblastique apparaît ; elle est liée à la colonisation de l'intestin grêle par de grandes quantités de bactéries qui utilisent à leur profit la vitamine B12 de l'hôte.

Cette situation est retrouvée dans les cas suivants :

- stases intestinales par lésions anatomiques : rétrécissement, diverticules, anastomoses, « anses borgnes ».
- stases par « pseudo obstruction » : diabète sucré, sclérodermie, amylose.

- *Parasitisme : Botriocéphalose*

On note une anémie mégaloblastique attribuée à la compétition du ver pour la vitamine B12. La destruction du ver résout le problème.

d) Carence par anomalie du transport

Le déficit congénital en TCII :

La vitamine B12 est normalement absorbée mais fixée dans le plasma à la TCI. Ce complexe rend donc la vitamine indisponible pour l'entrée dans la cellule. Une anémie mégaloblastique apparaît dès les premières semaines de la vie.

Le déficit congénital en TCI :

Il est sans conséquence pathologique du fait de la faible participation de la TCI à la délivrance tissulaire de la vitamine.

e) Carence d'origine médicamenteuse ou avitaminose iatrogène

On retrouve comme médicaments pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine B12 :

- l'acide para-amino-salicylique
- la colchicine
- la néomycine
- les biguanides
- les antiulcéreux du groupe des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2.

Ces substances agissent en diminuant l'absorption normale de la cobalamine par compétition au niveau de l'iléon, ou par inactivation du système enzymatique folate-dépendant.

f) Anomalies enzymatiques héréditaires

Le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 correspond à la synthèse de deux coenzymes actifs nécessaires à la méthylmalonyl COA mutase et à l'homocystéine méthyltransferase.

Des anomalies héréditaires portant soit sur la synthèse des coenzymes cobalamiques soit sur l'action de l'enzyme elle-même vont être à l'origine de troubles du métabolisme de la vitamine B12.

- Déficits congénitaux atteignant la méthylmalonyl COA mutase
- Déficits mixte en méthylmalonyl COA mutase et en homocystéine méthyl-transférase.
- Déficit en méthionine synthétase .

II.2.7. DIAGNOSTIC CLINIQUE D'UNE CARENCE EN VITAMINE B12

Il existe beaucoup de situations au cours desquelles une carence en vitamine B12 peut se développer.

Les signes cliniques communs à toutes concernent le sang, la peau et les muqueuses, le système nerveux.

La symptomatologie clinique se constitue à bas bruit sur plusieurs semaines ou mois par l'installation d'une asthénie progressive, d'une anorexie avec amaigrissement.

II.2.7.1. Les signes hématologiques

Ils sont directement en rapport avec l'anémie.

Le malade pourra présenter une asthénie, des vertiges. Si l'anémie est plus marquée on notera des palpitations, parfois même un angor ou des symptômes d'insuffisance cardiaque. Le plus souvent, cependant, l'anémie sera la découverte d'un examen systématique.

II.2.7.2. Les signes neurologiques et psychiatriques

a) La dégénérescence combinée de la moelle

Le tableau clinique, qui est le plus fréquent, est dominé par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal.

Ceci se traduit par :

- des paresthésies prédominant au niveau des membres inférieurs.

- Des troubles de la sensibilité vibratoire et du sens de position avec apparition d'une ataxie aggravée par la fermeture des yeux.
- Une aréflexie tendineuse, limitée aux achilléens et rotuliens, traduisant une participation des fibres périphériques au processus pathologique
- Un syndrome pyramidal se manifestant par un déficit moteur des membres inférieurs.

Si on laisse évoluer la maladie on peut obtenir un tableau de paraplégie flasque avec troubles sphinctériens et atteinte sévère des diverses formes de sensibilité.

b) La forme pseudo tabétique

Elle se distingue par l'absence de tout élément pyramidal.

c) Les formes polynévritiques

On a dans ce cas un syndrome sensitivo-moteur de type périphérique avec abolition des réflexes tendineux, sans signe de BABINSKI. La séméiologie reste habituellement dominée par les paresthésies, les troubles de la sensibilité profonde, l'ataxie.

d) La névrite optique

Elle touche essentiellement le sexe masculin.

On note une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central avec aspect atrophique de la papille.

e) les troubles psychiques

Ils sont le plus souvent discrets : on peut avoir une modification du caractère, de l'humeur, un ralentissement intellectuel, des troubles mnésiques.

Il peut aussi s'agir d'un état confusionnel ou de troubles psychotiques d'allure paranoïde.

Dans ce cas, les signes d'atteinte neurologique sont déjà présents.

II.2.7.3. Les signes cutané-muqueux

a) atteinte cutanée

La peau est pâle du fait de l'anémie, mais il peut exister une hyperpigmentation chez certains sujets, avec tendance à la chute ou au blanchissement précoce des cheveux.

b) atteinte des muqueuses

Elle comporte :

- une glossite douloureuse (glossite de Hunter). On a une langue érythémateuse plus ou moins dépapillée et inflammatoire.
- Une atrophie intestinale. Le malade peut alors présenter une anorexie avec perte de poids modérée. Des diarrhées peuvent survenir avec d'autres symptômes gastro-intestinaux.

En fait, ces manifestations sont le reflet de la carence en vitamine B12 sur l'épithélium gastro-intestinal à renouvellement rapide.

II.2.7.4. stérilité (47)

La carence en vitamine B12 peut être responsable d'une stérilité, mode de découverte possible chez une femme jeune. Chez l'homme, elle peut être responsable d'une impuissance et/ou de troubles mictionnels.

II.2.8. DIAGNOSTIC HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE D'UNE CARENCE EN VITAMINE B12

II.2.8.1. diagnostic hématologique (47)

La carence en vitamine B12 atteint toutes les lignées, avec initialement une augmentation de taille des globules rouges, puis une anémie, enfin une leuconéutropénie.

a) atteinte périphérique

L'augmentation du volume globulaire moyen peut être la seule anomalie pendant des mois, voire des années. Par la suite, s'installe une anémie normochrome arégénérative avec inégalité de taille et de forme des érythrocytes.

Dès que l'anémie est profonde, il coexiste une thrombopénie et une leucopénie avec hypersegmentation des neutrophiles et apparition des métamyélocytes géants.

Enfin, peut exister une hyperbilirubinémie non conjuguée secondaire à l'hémolyse intramédullaire.

L'aspect du frottis met en évidence des corps de JOLLY dans les hématies témoignant d'un trouble de la division cellulaire.

b) atteinte médullaire

Elle se caractérise par l'existence d'une mégaloblastose.

Les érythroblastes sont de grande taille, à chromatine finement ponctuée. L'hémolyse intramédullaire entraîne une surcharge en fer.

Parmi les granulocytes, la cellule principale est le métamyélocyte géant à noyau vacuolé en forme de fer à cheval.

Les mégacaryocytes sont en règle générale peu modifiés .

c) le statut vitaminique

La chute du taux circulant de vitamine B12 est d'intensité variable, parfois à peine réduit, parfois complètement effondré. Il existe cependant peu de corrélation entre le taux circulant et la sévérité de la symptomatologie clinique et/ou hématologique.

II.2.8.2. diagnostic biologique (16)

Devant une anémie macrocytaire d'allure carencielle, il est très important de définir le type de carence vitaminique qui est en cause.

Trop souvent sont confondues carence en folate et carence en vitamine B12. En effet, un défaut en vitamine B12 bloque le métabolisme des folates au niveau des méthylfolates, d'où le nom de « **piège des folates** ».

Par conséquent, devant toute anémie macrocytaire de type arégénérative, il est indispensable de faire un dosage sérique simultané de la vitamine B12 et des folates ainsi qu'un dosage du taux de folate érythrocytaire (témoin réel des réserves en folates).

a) dosages directs

La vitamine B12 peut être dosée dans le sang par différentes méthodes :

- *Dosage global par méthode microbiologique.*

Cette méthode consiste à mesurer la croissance d'une souche bactérienne incapable de synthétiser la cobalamine en présence de l'échantillon à doser. Le résultat obtenu est comparé à une gamme étalon.

Les souches les plus couramment utilisées sont les *Lactobacillus*, les *Escherichia coli*, les *E.gracilis*.

Cette méthode est sensible et simple. cependant , depuis que l'on a découvert le rôle important que jouent les analogues cobalaminiques dans les activités enzymatiques cellulaires, on lui reproche un manque de spécificité.

- *Dosage par radiodilution isotopique.*

Cette méthode repose sur le principe de fixation de la cobalamine sérique endogène dans une solution titrée de facteur intrinsèque, auquel on ajoute ensuite de la cobalamine radioactive. Cette dernière va saturer le facteur intrinsèque de la solution de base dans des limites connues.

Cette méthode permet de limiter les problèmes d'asepsie et de délais que requiert la méthode précédente.

- *Dosage spécifique des différentes cobalamines.*

Ce dosage est réalisé par une autobiochromatographie bidimensionnelle. Il peut être fait sur différents liquides biologiques ou tissus à condition que les matériaux aient été conservés à l'abri de la lumière.

b) exploration fonctionnelle

Ces dosages mettent en évidence les conséquences métaboliques de la carence vitaminique.

On constate :

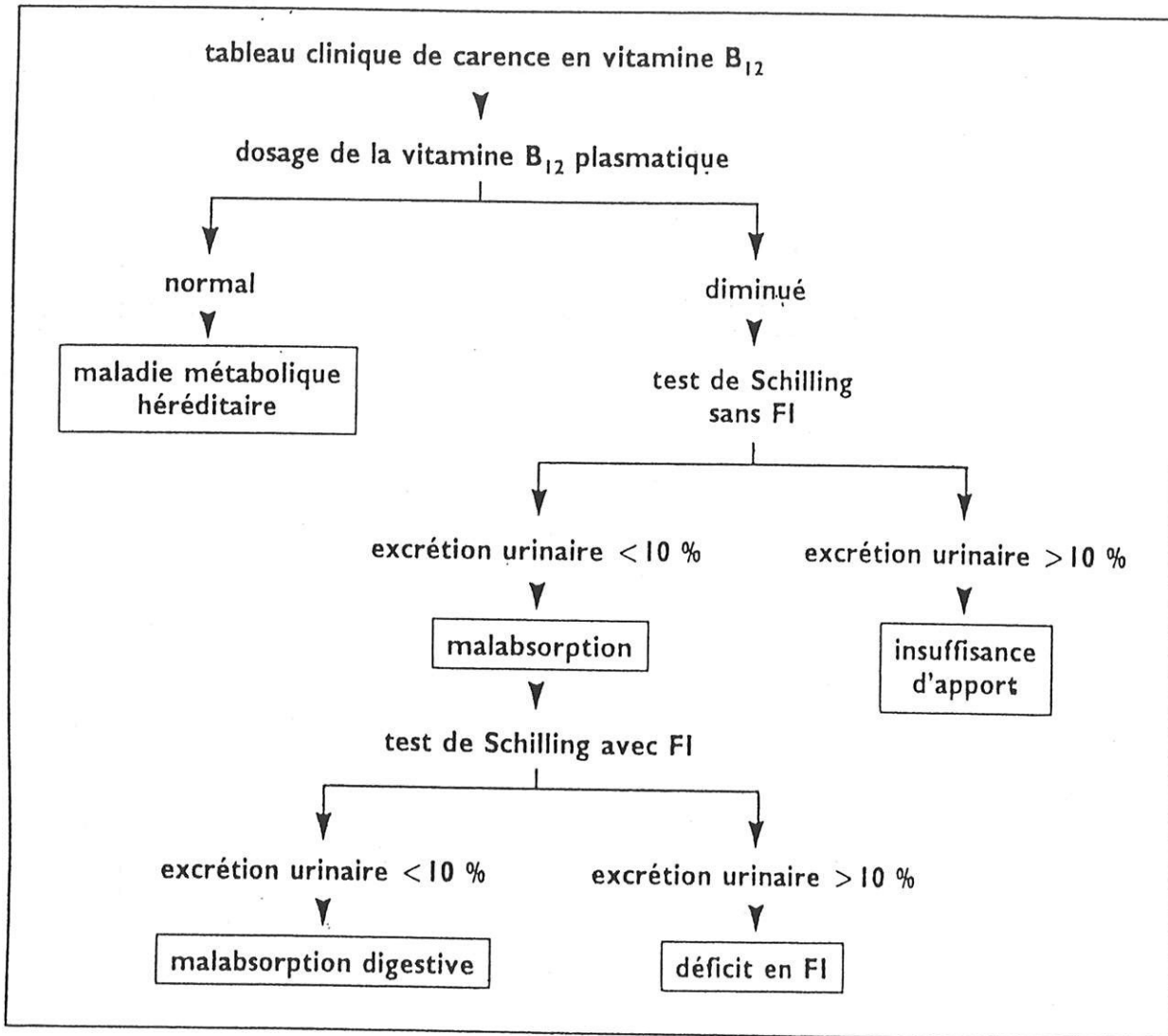
- une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide méthylmalonique.
- une baisse du taux de folates érythrocytaires avec un taux de folates sériques normal voire élevé.

II.2.9. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE (37)

Les carences en vitamine B12 sont surtout le fait de malabsorption d'origine gastrique ou intestinale.

Le test de SCHILLING (test dynamique), (figure n° 9) qui mesure l'absorption de la cobalamine radioactive administrée per os par mesure de sa radioactivité urinaire, est le plus utilisé. Il est pratiqué sans et avec adjonction de facteur intrinsèque.

Une excrétion urinaire diminuée et corrigée par du facteur intrinsèque exogène, est signe de malabsorption d'origine gastrique, alors que la non correction par du facteur intrinsèque signe une malabsorption intestinale.

Figure n° 9 : Diagnostic étiologique de la carence en vitamine B₁₂.

II.2.10. UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA VITAMINE B12

II.2.10.1. traitement d'une carence (47, 16, 37, 22)

La vitamine B12 est indiquée à titre curatif en présence de manifestations cliniques ou biologiques de carence et à titre préventif dans certaines indications.

La forme pharmacologique, la posologie et la durée du traitement sont chacun fonction du mécanisme carenciel en cause.

Schématiquement on distingue deux cas de figure :

- Dans le cas de désordres hématologiques et /ou de symptômes cliniques de carence vitaminique : une supplémentation en vitamine B12 est débutée, à raison de 1 mg par jour pendant 10 jours. Ce traitement d'attaque est normalement suffisant pour reconstituer la réserve et combler le déficit en vitamine. Cependant, en présence de signes neurologiques, les administrations du médicament ne seront espacées qu'après régression de la symptomatologie.

- Dans le cas où la carence en cobalamine est comblée, se pose la question d'un traitement d'entretien qui dépendra du mécanisme carenciel en cause. Cette situation est retrouvée en cas de déficit vitaminique chronique telles que les carences chroniques d'apport et les malabsorptions chroniques. On institue un traitement préventif en administrant 1 mg de vitamine B12 par mois.

Formes de vitamine B12 utilisable :

Sur le marché français, quatre types cyano, hydro, méthyl et adénosylcobalamine, sont commercialisés. Néanmoins, l'instabilité à la lumière des deux dernières formes rend leur utilisation spécifique illusoire. Seules les cyano et hydroxocobalamines sont utilisables. On préfère généralement la cyanocobalamine.

II.2.10.2. Autre indication : L'intoxication au cyanure

La vitamine B12 est utilisée comme chélateur des ions cyanures à la dose de 100 mg/kg par voie veineuse, en complément de la ventilation en oxygène pur.

II.2.10.3. Les utilisations médicales usuelles (37, 16)

Les indications de la vitaminothérapie ont été progressivement élargies et, actuellement la vitamine B12 à fortes doses occupe une place non négligeable dans le traitement des algies les plus diverses rencontrées en pratique neurologique et rhumatologique.

- En neurologie :
 - . la sclérose en plaque
 - . les polynévrites alcooliques et diabétiques.
- En rhumatologie :
 - . les périarthrites scapulo-humérales
 - . les lombo-sciatiques.
- Les séquelles de traumatisme.

II.2.10.4. Les utilisations médicales plus controversées (10)

En dermatologie de nombreuses publications font état d'une certaine efficacité de la vitamine B12 dans le traitement de dermatites, de réactions allergiques, de psoriasis ou même de l'herpès. Cependant, la plupart ne rapportent que des cas isolés. Leur valeur est de ce fait discutable.

Enfin, en mettant à profit le rôle de la vitamine B12 sur les tissus à multiplication cellulaire intense et à différenciation rapide, on la prescrit sous forme de collyre pour des retards de cicatrisation de la cornée.

3^{ème} PARTIE :

Recherches et discussion

III.1. INTRODUCTION

Le cas de monsieur M. est loin d'être un cas particulier. L'administration de vitamine B12 à dose curative chez des patients cancéreux n'est pas un fait exceptionnel et nombre de médecins sont confrontés à ce problème.

Malgré une bonne connaissance du métabolisme et des rôles physiologiques de la vitamine B12, nous restons dans « l'hypothétique » en ce qui concerne le pouvoir cancérigène de ces dernières.

Quoi qu'il en soit, la vitamine B12 est à l'heure actuelle contre-indiquée chez les patients cancéreux :

- « Tumeurs malignes : la vitamine B12 est contre-indiquée en raison de ses effets sur la croissance des tissus à taux élevé de multiplication cellulaire. »
(extrait du DOROZ – 2000) .

- « Tumeurs malignes : en raison de l'action de la vitamine B12 sur la croissance des tissus à taux de multiplication cellulaire élevé, le risque de poussée évolutive doit être pris en compte. » (Extrait du VIDAL - 2000).

Face à cette affirmation théorique se dressent les « obligations pratiques ».

Il nous paraît donc important mais aussi nécessaire de vérifier si cette contre-indication est bien fondée.

Dans cette troisième partie, nous recueillerons les données expérimentales et les observations qui ont été faites, jusqu'à présent, à ce sujet .

Nous tenterons, dans un second temps, de les analyser et si possible d'en extraire des conseils pratiques.

III.2. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES :DONNEES EXPERIMENTALES, ETUDES COMPARATIVES, OBSERVATIONS

III.2.1. HEMOPATHIES

* **Peu après le prix Nobel de MINOT et MURPHY (1925)** pour leur étude réalisée sur les propriétés thérapeutiques de l'extrait hépatique sur l'anémie pernicieuse, MINOT rapporte un cas de dégénérescence maligne dans le cadre de ce traitement.

D'autres cas sporadiques ont ultérieurement été signalés avec l'apparition de désordres myéloprolifératifs associés à une thérapie d'anémie pernicieuse par de l'extrait de foie et de la vitamine B12 pure (28).

Paradoxalement, un quart de siècle plus tôt, la vitamine B12 était administrée pour traiter les leucémies myéloïdes réfractaires aux autres traitements. Ceci avait fait suite à la constatation d'une rémission complète de cette même maladie chez une femme réfractaire aux thérapies classiques. Après administration de vitamine B12 on retrouvait un aspect fibrosé de la moelle avec une nette diminution du nombre de cellules leucémiques dans le « sang périphérique » (27).

* **En 1992**, un article paraît (35), sur les effets de la cobalamine, de ses analogues, et des transcobalamines sur des cellules leucémiques de souris en culture. Plusieurs constatations sont faites :

1) les analogues cobalaminiques (substances synthétiques ayant une configuration moléculaire proche de celle de la vitamine B 12)

- leur action au niveau des cellules leucémiques diffèrent de celle des cobalamines (42).

- à partir de deux types de cellules leucémiques murines (L1210 et P388D1), les mêmes analogues auront une action variable voire opposée.

Ainsi, dans le premier cas (cellules L1210), aucune répercussion sur la croissance cellulaire n'est constatée. Dans le deuxième cas (cellule P388D1), l'activité mitotique est inhibée.

2) notion de « quantité de vitamine B12 libre » et de protéine de transport.

- la restauration de la croissance cellulaire est dépendante de la quantité de *vitamine libre* dans le milieu.
- on remarque parallèlement que *la TCII a un effet promoteur* sur la multiplication des cellules malignes.

Ainsi HALL et GREEN (24), en additionnant de la TCII au milieu de culture, constatent une croissance cellulaire avec seulement 1 % de la quantité en vitamine B12 libre qui était initialement nécessaire à cette même croissance.

Leurs résultats diffèrent de ceux de FUJII et ses collaborateurs (20) qui mettent en évidence une stimulation des cellules leucémiques avec seulement $1/2000^{\text{ème}}$ de la quantité en cobalamine libre initialement nécessaire.

L'écart de ces résultats pourrait donc être lié au « type » de cellules leucémiques utilisé.

- Ceci suggère indirectement qu'il existe des *récepteurs spécifiques* aux complexes TCII-cobalamine sur la membrane de ces cellules malignes.

Cette hypothèse est confirmée en 1978 par SELIGMAN et ALLEN qui identifient ce récepteur spécifique en utilisant de la vitamine B12 radioactive.

Il est mis en évidence :

- dans le foie des rats
- dans la membrane placentaire
- dans des cellules leucémiques murines.

3) Notion de « quantité de cobalamine libre » et de protéine R.

La fonction de la protéine R n'est pas simple (6).

En 1974, on découvre cette protéine dans des sécrétions animales. Elle transporte la cobalamine et rend certaines bactéries incapables de poursuivre leur croissance.

En 1975, on remarque qu'elle délivre la vitamine B12 rapidement et exclusivement au foie. Des récepteurs à la protéine R n'ont pas été mis en évidence sur les cellules d'autres tissus.

Par contre, bien que les cellules leucémiques murines ne possèdent pas de récepteur à la protéine R, on constate que la cobalamine perd son effet « inducteur » de croissance lorsque l'on apporte de la protéine R au milieu de culture.

Une fois liée à la protéine R, la vitamine B12 perd son « effet inducteur ». La protéine R n'a donc pas d'action promotrice.

* **Une étude à peu près similaire** a été entreprise par Mc LEAN, mais cette fois-ci à partir de cultures in vitro de cellules leucémiques humaines et murines (43).

Il constate que, quelle que soit la concentration en cobalamine utilisée, une croissance cellulaire est observée.

Par contre, si des anticorps à la TCII sont introduits dans le milieu de culture, la multiplication cellulaire est stoppée.

Cette étude met bien en avant l'importance de la TCII qui apparaît comme le « facteur indispensable » à l'expression de la cobalamine.

On suggère alors, l'éventuelle utilité des anticorps anti TCII dans les thérapeutiques antitumorales.

En fait on remarque que, déjà, dans les années 1970, la valeur significative du dosage de la vitamine B12 avait été reconsidérée au profit de la TCII (8).

A cette période en effet, avait été rapportée l'élévation du taux plasmatique de vitamine B12 dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Les auteurs s'étaient alors aperçus qu'elle était secondaire à l'augmentation du taux sérique de transcobalamine et que l'on pouvait constater ce phénomène dans d'autres LMC.

Limite à apporter à la valeur significative de la TCII :

Selon le type de leucémie pris en compte, le degré d'augmentation de la cobalamine et de la TC, ainsi que le type de TC, diffère. (7)

Cette élévation de la transcobalamine n'est pas une manifestation biologique spécifique des leucémies. On retrouve le même phénomène dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou encore le syndrome d'immunodéficience acquise. (28, 19)

III.2.2. CANCERS DIGESTIFS

III.2.2.1. hépatiques

a) Vitamine B12

En 1956, BENNET et ses collègues font une étude expérimentale sur des rats et constatent que le régime alimentaire enrichi en vitamine B12 retarde l'effet inducteur du diméthylaminobenzène (DAB / substance hépatocancérogène) sur les tumeurs hépatiques. (2)

Ces résultats sont en partie en contradiction avec ceux de PAUL et DAY en 1950, qui avaient observé, dans les mêmes conditions, une croissance tumorale hépatique en associant vitamine B12 et DAB. Cependant ceci n'était plus vrai si l'on associait de la méthionine ou si le DAB était retiré du régime alimentaire des rats. (14)

La vitamine B12 *seule* n'apparaît donc pas comme un facteur de croissance tumorale.

En 1977, une nouvelle expérience est réalisée sur des rats répartis en trois groupes : (39)

- Le premier : porteur de tumeurs hépatiques.
- Le deuxième : traité par une molécule cancérogène pour le foie : le diethylnitrosamine.

- Le troisième : encore appelé groupe témoin.

On constate une élévation significative de la proportion de méthylcobalamine au niveau du lot porteur de dégénérescence hépatique, avec une teneur totale en cobalamine abaissée dans ce même lot mais aussi chez les rats traités par la substance cancérigène et ceci en comparaison avec le groupe témoin.

La vitamine B12 semble donc avoir une activité accrue au niveau des tissus tumoraux que l'on pourrait par conséquent considérer comme *tissus cible*.

Enfin, en 1992 POIRIER et WAINFAN reprennent les études publiées dans les années 1980 et concluent que l'instauration d'un régime alimentaire déficient en méthionine conduit à l'apparition de lésions hépatiques précancéreuses et cancéreuses chez le rat et ce, en l'absence de facteur carcinogène, et en présence ou non d'une carence en vitamine B12. (61)

A ce niveau là, c'est-à-dire avant l'apparition de lésions dégénératives hépatiques, la cobalamine reste un *facteur neutre*. Nous ne pouvons parler de prévention, ni de promotion. Inversement, la **méthionine**, dont la synthèse dépend pourtant de la cobalamine, aurait un rôle de *prévention*.

b) protéine porteuse

En 1977, on met en évidence l'existence d'une protéine porteuse de vitamine B12 spécifique des tumeurs hépatiques. Elle semble être sécrétée de façon accrue au moment de la phase évolutive de la croissance tumorale. (62)

En 1978, à partir de ces constatations, KANE SP se pose la question de la valeur du dosage de la vitamine B12 plasmatique et du coefficient de saturation de sa protéine porteuse (CSPP) pour l'estimation et le suivi de quelques patients porteurs d'un carcinome hépatique. (31)

En effet, il a constaté que sur 44 patients porteurs d'un carcinome hépatique, 3 d'entre eux présentaient une élévation du taux sérique de vitamine B12 et du coefficient de saturation de sa protéine porteuse. Chez chacun des trois malades le taux d'antigène HBS et d'alpha foeto protéine était resté négatif.

III.2.2.2. intestinaux

C'est dans les années 1970, soit 20 ans plus tard, que des chercheurs se posent à nouveau la même question, mais cette fois en s'intéressant aux tumeurs intestinales (65) :

La substance carcinogène est cette fois-ci l'azométhane ; l'étude se fait toujours in vivo chez des rats. Les constatations suivantes sont faites :

- Un régime carencé en vitamine B12 tend à réduire l'incidence ou la gravité des lésions tumorales déjà induites par la substance cancérigène.
- Une fois le processus tumoral induit, la vitamine B12 semble devenir un facteur de croissance favorisant.

En contre partie nous ne disposons pas, comme c'était le cas avec les tumeurs hépatiques, de groupe témoin avec vitamine B12 seule, non associée au facteur carcinogène.

En 1997, SLATTERY étudie l'influence de certains facteurs diététiques impliqués dans la méthylation de l'ADN. Les facteurs pris en compte sont les folates, la vitamine B6, la vitamine B12, la méthionine et l'alcool. (57)

Il constate qu'ils n'ont pas de répercussion directe évidente sur les cancers coliques. Le risque de dégénérescence s'avère être plus important chez des sujets consommant des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que la participation des vitamines du groupe B au contrôle des activités enzymatiques laisse entrevoir leur rôle possible dans les processus d'activation et de

désactivation des substances pro-carcinogènes, leur effet modulateur sur la carcinogénèse dans des conditions alimentaires normales semble très faible.

Nous ne possédons pas de nouvelles expériences intéressantes depuis ces publications.

Néanmoins les derniers écrits à ce sujet datent de 1999 et nous livrent deux remarques :

- la méthionine est un agent promoteur du cancer intestinal lorsqu'elle est additionnée à une substance carcinogène, et ceci, malgré la présence ou non de la vitamine B12.

(15)

- une possible association d'un polymorphisme du gène codant pour la méthionine synthétase avec une baisse du risque de cancer rectal a été remarquée sur une étude portant sur 800 sujets.

A ce niveau le taux plasmatique de vitamine B12 n'avait semble-t-il aucune influence (quelque soit le cas de figure envisagé, le taux plasmatique cobalaminique restait identique).

III.2.2.3. gastriques

En 1998, des médecins de Corée remarquent qu'il existe une augmentation du risque de cancer de l'estomac chez les patients souffrant d'anémie pernicieuse. (33)

On cite le cas d'un enfant de 14 ans souffrant d'une anémie par déficit en vitamine B12 chez qui un carcinome gastrique a été découvert.

Ceci ne paraît pas être une coïncidence lorsque l'on sait que le cancer primaire de l'estomac compte pour seulement 0,05% des affections gastro intestinales malignes pédiatriques.

Peu d'étude ont été menées sur l'évolutivité de ces dégénérescences gastriques lors d'un traitement par vitamine B12 mais OSSEGUE et ses collègues relatent le cas d'une femme de 69 ans chez qui la supplémentation en vitamine B12, aux doses usuelles, n'a eu aucune influence sur l'évolutivité de son cancer gastrique. En contre partie la correction du syndrome carenciel ne paraissait pas évidente. (48)

Inversement, Ahn M J et ses collègues publient le cas d'une femme de 65 ans traitée mensuellement par injection de vitamine B12 pour une anémie pernicieuse, chez qui s'est développé, 16 mois plus tard, un cancer gastrique type II a. (1)

A partir de ces constatations il nous est délicat d'attribuer à la vitamine B12 une quelconque fonction dans le processus de cancérogénèse.

Il serait enfin incorrect de penser que la carence cobalaminique est à l'origine de la dégénérescence des cellules gastriques. L'achlorhydrie semble par contre incriminée.

III.2.2.4. conclusion

Nous sommes frappés par les données contradictoires recueillies au sein de ces trois localisations tumorales, et, en particulier au niveau hépatique et intestinal.

Néanmoins, nous ne disposons pas de critères comparatifs identiques, les études étant menées à des périodes évolutives différentes (cellules saines, précancéreuses, cancéreuses).

Ces études expérimentales sont par conséquent « ciblées » et non comparatives.

III.2.3. TUMEURS NEUROLOGIQUES

En 1959, BODIAN constate que de grosses doses de vitamine B12 entraînent une rémission des neuroblastomes dans un groupe d'enfants porteurs de ces tumeurs d'origine embryonnaire. (3)

Il conclut que la cobalamine administrée à des doses thérapeutiques est à l'origine de la maturation des neuroblastomes même si cette dernière peut se faire, dans quelques cas, de façon spontanée.

En 1963, BODIAN poursuit ses investigations. Il propose d'étudier l'effet de fortes doses de vitamine B12 sur deux types de tumeurs histologiquement comparables aux neuroblastomes. L'expérience porte sur des animaux (souris et rats) et présente l'avantage de posséder un plus grand nombre de « cas ». (54)

Un contrôle morphologique et histopathologique, régulier dans le temps, peut être réalisé (transplantation tumorale après dissection d'un lot animal).

On étudie conjointement la répartition et la concentration en cobalamine dans les organes et la tumeur, par technique radioactive et microbiologique.

Cette expérience conduit aux constatations suivantes :

- Chez les rats, les tumeurs traitées par vitamine B12 ont vu augmenter leur croissance de 20 % et leur teneur tissulaire en vitamine B12 de 50 %.
- Inversement, chez le lot murin, on a pu observer une régression de la masse tumorale de 23 à 100 % (selon la durée du traitement) avec une très nette augmentation de la teneur tissulaire tumorale cobalaminique (90 % soit, en moyenne, 17 fois plus que chez les rats).

Il faut noter que, dans un cas comme dans l'autre, les teneurs organiques en vitamine B12 sont comparables.

En Conclusion :

Il est intéressant de constater une régression voire même une disparition de la masse tumorale associée à une augmentation franche de la concentration tissulaire tumorale en vitamine B12.

Ces résultats nous indiquent donc une action sélective de la vitamine B12 sur certains types de tumeurs même histologiquement proches mais aussi au sein d'espèces animales voisines.

Dans des études expérimentales plus récentes (17) portant sur la croissance de lignées cellulaires de gliome humain, a été abordée une notion nouvelle et importante ; celle de cellules méthionine-dépendantes.

La méthionine est un acide aminé essentiel. Elle peut cependant être supplée par son précurseur immédiat : l'homocystéine.

Dans le cas de cellules devenues dépendantes, l'apport d'homocystéine dans le milieu de culture ne permet pas une reprise de la croissance cellulaire.

D'autre part, comme l'étude le montre, la dépendance cellulaire en méthionine se trouve étroitement liée au caractère malin des cellules. En fait, il s'agit même d'un événement tardif dans le processus oncogénique qui apparaît le plus fréquemment au niveau des cellules métastatiques.

Dans quelques cas bien précis cependant (cancer colique familial), cette dépendance en méthionine a été mise en évidence quelques années avant que la pathologie maligne n'apparaisse.

Ce phénomène représenterait donc une expression phénotypique d'un génotype, en rapport avec une transformation maligne.

On s'est parallèlement et «logiquement» intéressé au rôle de la vitamine B12 dans ce cas de figure ; cette dernière représentant un coenzyme indispensable dans le métabolisme de l'homocystéine.

Ainsi on a pu prouver que **la carence en méthylcobalamine était un des facteurs de risque le plus évident au développement de cellules malignes méthionine-dépendantes.**

On retient comme autres facteurs en cause :

- l'augmentation globale du taux de transméthylation liée à l'activité mitotique cellulaire.
- La baisse globale de la synthèse en méthionine.

Au stade de « méthionine – dépendance » acquise par les cellules malignes le plus souvent métastatiques, la vitamine B12 apparaît indispensable à la poursuite de la croissance cellulaire tout comme la méthionine. (18)

Schématiquement, on peut conclure à partir de ces deux études que la carence en vitamine B12 est à l'origine d'une dépendance cellulaire en méthionine au stade évolué du processus néoplasique et que son caractère « promoteur de croissance cellulaire » prend à ce moment là toute sa signification.

La carence vitaminique initiale acquiert ultérieurement un caractère dangereux.

III.2.4. TUMEURS CUTANEES

En dehors des propriétés thérapeutiques de la vitamine B12 sur les tissus cutanés pathologiques (exemple : vitiligo) (30), des recherches ont été menées sur les cancers cutanés à haut degré de malignité tels que les **mélanomes** (40).

De la même façon que pour les cellules gliales, LITEPLO et ses collègues ont mis en évidence l'apparition d'une dépendance cellulaire à la méthionine sur des mélanomes dont le plus grand nombre était au stade métastatique.

Seul l'apport, in vitro, de méthionine ou de méthyl cobalamine, permettait une reprise de la croissance cellulaire. Cette croissance s'avérait être accélérée en comparaison avec celle de cellules mélaniques non méthionine-dépendante.

Là encore, une carence d'apport initial en vitamine B12, au milieu de culture, semblait être le facteur déclenchant du phénomène.

L'institut national du cancer du Canada ainsi que la fondation de recherche et de traitement contre le cancer d'ONTARIO concluent :

« En prenant en compte le fait qu'une altération dans le métabolisme cobalaminique puisse avoir de profonds effets sur la synthèse de la méthionine et des nucléotides, (ce qui influence la synthèse et la méthylation de l'ADN), de tels changements (méthionine – dépendance) pourrait contribuer à une « instabilité génétique » ainsi qu'à une évolution des cellules tumorales humaines « relativement bénigne » vers un haut degré de malignité. »

III.2.5. TUMEURS GENITALES HORMONODEPENDANTES

Un article sort en **1997** à propos de l'effet de la méthylcobalamine sur la prolifération de cellules malignes androgéno et oestrogéno sensibles in vitro et in vivo. (46)

On constate un arrêt de la prolifération des cellules androgéno sensibles d'une tumeur mammaire de souris avec une concentration en méthylcobalamine à 200 microgrammes/ml.

Ce phénomène est identique sur des cellules oestrogéno sensibles, d'une part provenant d'une tumeur de LEYDIG murine, et d'autre part provenant d'une néoformation mammaire humaine.

On remarque enfin que de fortes doses de méthylcobalamine injectées en intra péritonéal (100 mg/kg) provoquent une suppression de la croissance tumorale chez des souris carencées en vitamine B12.

Aucun effet secondaire toxique ne survient.

La méthylcobalamine est alors proposée comme candidat en tant qu'agent potentiel pour le traitement de certaines tumeurs.

En 1999, les mêmes chercheurs japonais (45) s'interrogent sur le mécanisme d'action de la méthylcobalamine au niveau de ces cellules tumorales androgéno dépendantes murines. Ils découvrent l'existence d'un facteur de croissance endocrine induit par l'androgène qui se fixe sur des récepteurs nucléaires spécifiques.

La méthylcobalamine supprime l'induction androgénique et par conséquent la synthèse du facteur de croissance cellulaire.

Etudes prospectives menées chez l'homme :

- Récemment (en 1999), une étude prospective épidémiologique (12) menée par des chercheurs japonais a trouvé un taux plasmatique cobalaminique seuil au dessous duquel un risque accru de cancer mammaire était observé. Cette étude s'intéressait plus particulièrement aux femmes en période post-ménopausique.

Cette observation est l'une des premières à suggérer que le statut en vitamine B12 pourrait influencer la carcinogenèse et par conséquent pourrait être pris en compte en tant que *facteur dans la prévention du cancer du sein.*

- Parallèlement, des chercheurs américains qui ont fait la même observation ont mené plus loin leur investigation. (64)

L'étude portait cette fois sur le dosage plasmatique en folate, vitamine B6, homocystéine et vitamine B12, de près de 27000 patientes.

Seul le taux plasmatique bas de vitamine B12 était reconnu comme facteur de risque potentiel au cancer du sein chez la femme ménopausée.

III.2.6. CANCERS DES VOIES RESPIRATOIRES

En 1996, une étude comparative (52) est réalisée entre un groupe de patients fumeurs et non fumeurs, sur l'influence d'une carence en vitamine B12, A, C et folates sur l'apparition ou non d'une dégénérescence de la muqueuse respiratoire.

On constate que le déficit en vitamine associé au tabagisme est un facteur de risque à la survenue de lésions précancéreuses telles que les leucoplasies.

Inversement, la supplémentation vitaminique diminue la fréquence des métaplasies.

Des chercheurs japonais (32) démontrent même l'efficacité d'un traitement associant vitamine B12 et folates sur ces lésions préneoplasiques.

La notion de prévention est par conséquent « dépassée » et l'on parle de propriétés thérapeutiques de la vitamine B12.

Lorsque l'on s'intéresse à des sujets porteurs de cancer bronchique et non pas de lésions préneoplasiques, on constate une augmentation relative et non pas absolue du taux sérique de vitamine B12 comparativement aux folates et aux lipides. (23)

Par contre, aucune corrélation n'a pu être prouvée entre la variation de ce taux sérique et le caractère extensif d'une néoplasie pulmonaire à petites cellules. (13)

III.3. DISCUSSION

Comme nous avons pu le constater dans les études précédentes, les données recueillies sont en grande partie contradictoires.

Ceci remet en partie en question la validité de la contre-indication de la vitamine B12 chez les sujets cancéreux, ou tout du moins nous amène à reconsidérer le problème de façon plus rigoureuse, plus détaillée et enfin plus documentée.

Plusieurs facteurs sont donc à prendre en compte afin d'obtenir une réponse la plus « juste » possible :

- 1) La dose de cobalamine utilisée.
- 2) La fiabilité et la valeur significative des méthodes de dosage de la vitamine B12 mais aussi de la transcobalamine.
- 3) Les différentes formes de cobalamines entrant en jeu dans le métabolisme des cellules : méthylcobalamines, cyanocobalamine, adénosylcobalamine, hydroxocobalamine.
- 4) La « période » d'administration de la vitamine :
 - au cours ou en dehors d'une poussée évolutive tumorale,
 - en l'absence de toute prolifération cellulaire anormale.
- 5) L'association ou non de la vitamine B12 à d'autres thérapies ou à d'autres molécules.
- 6) Le type de tumeur considéré : bénin ou malin.
- 7) Sa fréquence d'administration ainsi que son mode d'administration.

Tous ces facteurs cités précédemment sont individuellement ou non pris en compte dans les études expérimentales mais non de façon systématique.

Globalement, apparaît une hétérogénéité des « réponses à la vitaminothérapie » en fonction des facteurs considérés.

Nous retiendrons les points importants ayant été l'objet d'études objectives :

III.3.1. NOTION DE DOSES

III.3.1.1. Doses physiologiques

La vitamine B12 semble avoir un effet protecteur sur les tissus in vivo lorsqu'elle est administrée à dose physiologique en dehors de la présence de cellules tumorales.

Son rôle serait donc préventif et sa carence pourrait intervenir dans le processus de cancérogenèse.

KRUMDIECK s'est intéressé au rôle des folates et de la vitamine B12 dans la cancérogenèse. (28, 36)

Il a suggéré que leur carence respective ainsi que tout autre cause de « cassure » due à la méthylation de l'ADN et de l'ARN pouvait activer la malignité par hypométhylation des oncogènes.

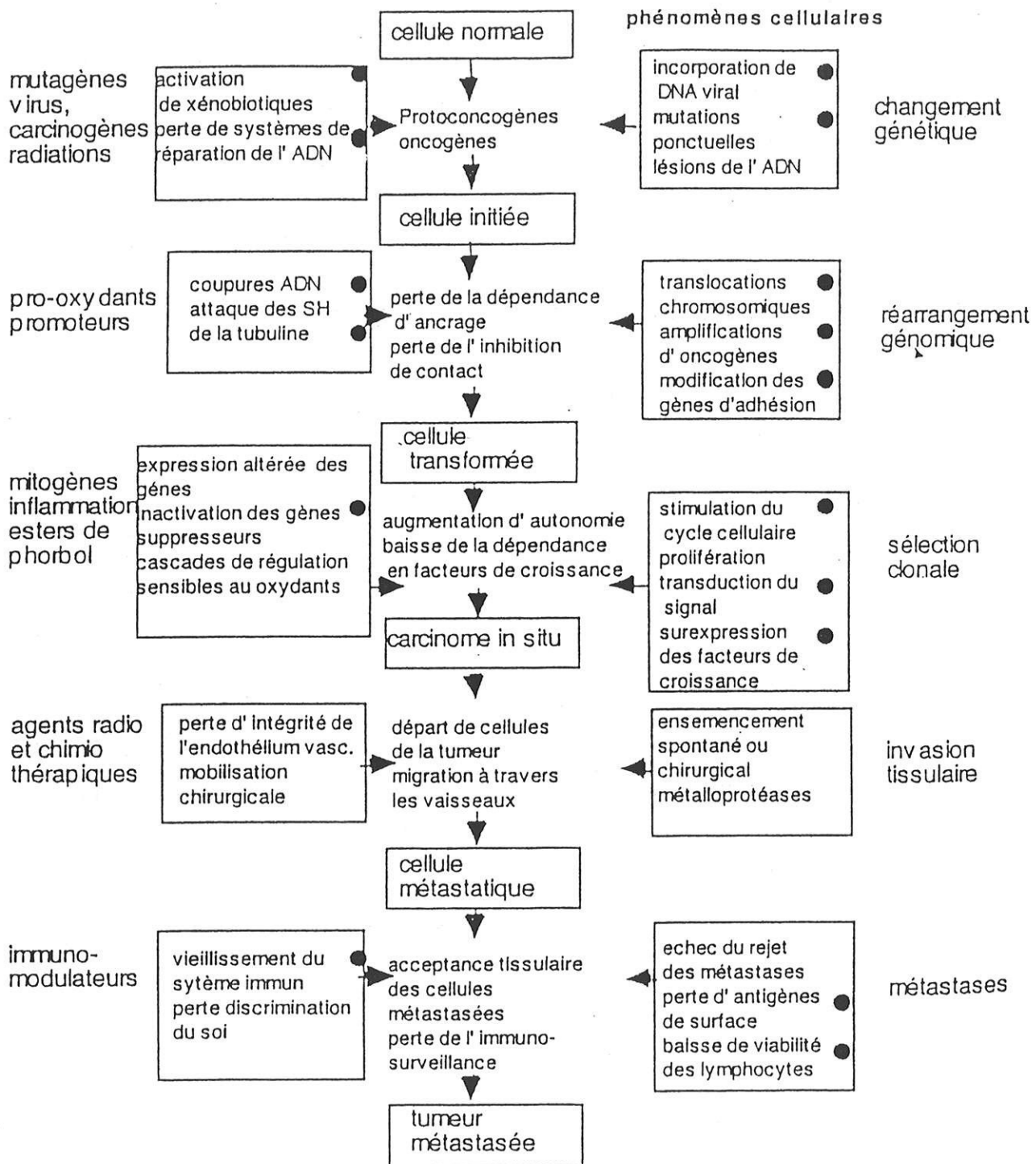
Les oncogènes sont des gènes pouvant entraîner une transformation maligne lorsqu'ils ne sont pas correctement exprimés, à la suite de mutations, d'amplifications, ou de réarrangements (figure 10).

Leur méthylation peut inhiber la tumorigenèse en les rendant « dormant ».

Il a même été suggéré que des cancers secondaires développés après chimiothérapie seraient la conséquence de la déméthylation d'un oncogène d'un « cancer dormant ».

HARRISSON et ses collaborateurs ont quant à eux démontré l'existence d'une triple corrélation entre la tumorigénécité, la trisomie et une déméthylation spécifique, suggérant que la diminution de la méthylation est impliquée à la fois dans la différenciation et dans la tumorigénécité. (28, 25)

Figure n° 10 : Principales étapes de la carcinogénèse et place des radicaux oxygénés.



III.3.1.2. Doses thérapeutiques

A des doses thérapeutiques ou supérieures à l'apport physiologique, les données expérimentales sont contradictoires.

Ainsi les études de BODIAN et DESPOSITO divergent (3, 54) ; Après de fortes doses de vitamines B12 administrées chez des enfants porteurs d'un neuroblastome BODIAN dénombre plusieurs cas de rémission l'incitant à conclure à un effet inhibiteur de la vitaminothérapie sur la croissance tumorale.

Les études de cas menées par DESPOSITO ramène cette constatation à une simple coïncidence. (55)

De façon générale, la cobalaminothérapie à dose supra physiologique aurait un pouvoir stimulateur sur la croissance cellulaire et notamment sur les cellules leucémiques.

Inversement, d'autres processus néoplasiques tels que les cancers génitaux murins, répondent très bien à de fortes doses de méthylcobalamines.

III.3.1.3. Conclusion

A partir de ces deux situations on peut extrapoler et se demander à quel point les tumeurs méthionine-dépendantes ne sont pas l'expression d'une carence primitive en vitamine B12, sachant que l'hypométhylation de l'ADN est inducteur de protooncogène.

Tout se passe comme si, une fois le déficit en méthionine installé depuis longtemps, la vitamine B12 n'avait plus l'effet antitumoral retrouvé dans certaines études, et même paradoxalement, une activité protumorale.

III.3.2. VALEUR DES DOSAGES BIOLOGIQUES

III.3.2.1. Corrélation entre le taux plasmatique de vitamine B12 et l'évolutivité de la tumeur

Hormis l'influence de divers facteurs susceptibles de modifier les valeurs du dosage des cobalamines dans le sang (Cf. figure n° 11), une autre remarque est faite :

en 1981 BOREK et quatre groupes de recherche constatent qu'il n'existe pas de corrélation évidente entre le taux plasmatique de vitamine B12 et l'extension du processus tumoral.

Cependant un lien pourrait être présent entre le taux plasmatique ou tissulaire d'analogues de la vitamine B12 et l'évolutivité tumorale.

III.3.2.2. Les analogues de la vitamine B12

Les analogues de la cobalamine ne sont pas inactifs chez l'homme, ils peuvent faciliter la cancérogenèse ou bien l'inhiber en bloquant l'activité vitaminique normale.

Ce sont en fait des molécules qui possèdent un noyau corrine identique à la cobalamine mais qui en diffèrent par le reste de leur structure.

Nous devons par conséquent être prudent par rapport à l'interprétation des résultats biologiques que nous livrent les laboratoires.

Le taux plasmatique cobalaminique est-il le reflet réel de la vitamine B12 circulante ou bien correspond-il au niveau total de corrinoïdes plasmatiques ?

Quoi qu'il en soit, nous avons mis en avant une notion importante ; celle d'**analogues de la vitamine B12**, qui, de toute évidence, possèdent une activité enzymatique non négligeable.

Figure 11a : Facteurs de variation biologiques

Facteurs de variation	Variations et commentaires
Âge	
Résultats contradictoires	Diminution (6,7 % par décade) ou Pas de variation
Sexe	
Résultats contradictoires Valeurs des femmes par rapport aux hommes	Pas de différence ou + 27 %
État hormonal	
Grossesse	Diminution progressive pendant toute la grossesse jusqu'à 40 % de la valeur initiale Rétablissement de la concentration initiale 3 à 5 semaines après l'accouchement
Origine ethnique	
	La différence observée peut correspondre à une cause nutritionnelle ou d'environnement
Nutrition	
Végétariens	Diminution de la vitaminémie par carence d'apport
Malnutrition protéino-énergique	Élévation en rapport avec l'état inflammatoire et la carence Élévation des analogues en rapport avec un déséquilibre de la flore intestinale
Xénobiotiques	
	Perturbation du transport humoral : alcool en rapport avec l'hépatopathie, biguanides, néomycine. Inhibition de l'absorption : P.A.S., cholestyramine, colchicine. Inactivation des cobalamines : protoxyde d'azote

Figure 11b : Facteurs de variation pré-analytique et analytique.

Facteurs de variation	Recommandations	Variations observées
Facteurs de variation liés à l'échantillon		
Nature de l'échantillon	Sérum ou plasma	La concentration plasmatique est un peu plus basse que la concentration sérique (différence estimée à 4 %)
Anticoagulant	Sans anti-coagulant ou avec EDTA	À éviter : héparinate pour les dosages radio-isotopiques
Agents physiques : UV	Proscrire l'exposition directe à la lumière	Photolyse des cobalamines
Conservation	à + 4 °C au maximum : 24 h à - 20 °C : 4 à 6 sem.	
Facteurs de variation liés au spécimen		
Hémolyse	A proscrire	
Médicaments et xénobiotiques	Vitamine B12 radioactive (test de Schilling) Technetium 99 et Gallium 67 Acide ascorbique Hydrate de chloral Antibiotiques Méthionine	

Qu'ils soient d'origine synthétique ou non, les études expérimentales réalisées in vitro ou in vivo, ne font que conforter cette idée et l'on pourra globalement retenir :

- les analogues cobalaminiques sont des molécules dont la structure moléculaire se rapproche intimement d'une des formes coenzymatiques de la vitamine B12.
- ils peuvent être synthétiques ou bien naturels.
- ils possèdent une activité enzymatique importante en rapport avec la méthylation et par conséquent en rapport avec la mitose cellulaire.
- leur activité est le plus souvent différente de celle de la vitamine B12 (58)
- au sein de deux espèces animales ou de deux types de cellules tumorales différentes on peut constater une divergence de réponse cellulaire à l'administration d'analogues.

En effet, on a remarqué in vivo aussi bien une activité pro que anti-tumorale.

L'activité mitotique cellulaire résulte d'un ensemble de phénomènes enzymatiques et la « balance » antagoniste-agoniste est difficile à bien maîtriser mais aussi à quantifier.

Comme nous l'avons déjà noté précédemment, la valeur du dosage cobalaminique est à interpréter avec beaucoup de précaution.

III.3.2.3. Dosage tissulaire de la vitamine B12

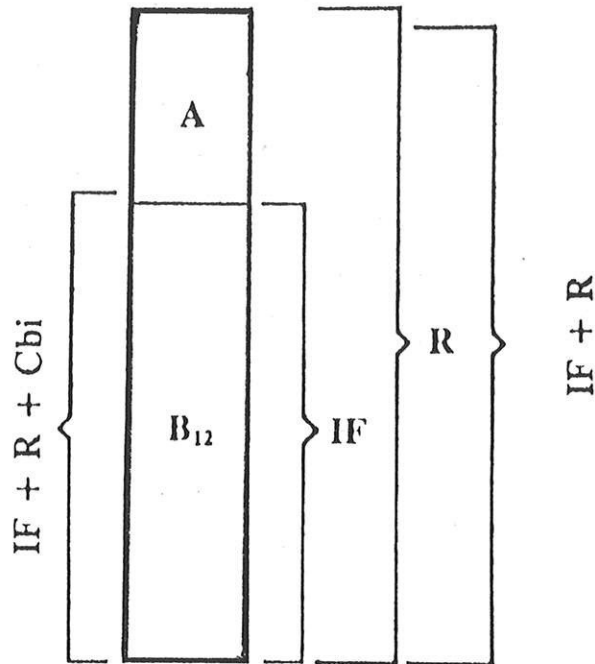
Des chercheurs français (11) se sont intéressés au phénomène de fixation de la vitamine B12 marquée au cobalt radioactif, sur les tissus néoplasiques, et ce, à partir d'études réalisées antérieurement par divers auteurs.

Ils remarquent que sa fixation est quasi systématique sur tous les tissus cancéreux et que le taux de radioactivité est fonction du degré de prolifération de la tumeur.

La fixation s'avère être plus marquée dans les zones tissulaires où la mitose cellulaire est forte.

Ce phénomène est tellement net au niveau des tissus tumoraux que l'on propose l'utilisation de *vitamine B12 marquée pour détecter et localiser la tumeur*.

Figure n° 12 : Interprétation du taux plasmatique de vitamine B12.



A = Analogues (cobalamines et tous les autres corrinoïdes)

B₁₂ = Cobalamines (B₁₂ biologiquement active)

Cbi = Cobinamide (un corrinoïde)

IF = Facteur intrinsèque

R = Protéine R de transport.

Néanmoins, il est intéressant de nuancer cette observation :

- Ce phénomène n'est pas spécifique des cellules néoplasiques.

On a également constaté une fixation élevée de la vitamine B12 par les tissus fœtaux, ce qui paraît indiquer, une relation entre vitesse de croissance et fixation de cobalamine. Nous restons dans le cadre d'une logique du métabolisme cellulaire.

- Comme nous l'avons déjà évoqué au cours des études réalisées sur des neuroblastomes de rats (54), la fixation vitaminique tissulaire n'est pas obligatoirement la traduction d'une croissance ou d'une stimulation cellulaire.

La vitamine B12 peut revêtir dans ce cas bien précis le *statut d'inhibiteur de croissance*. Son action apparaît comme spécifique puisque l'on constate également une augmentation de sa concentration tissulaire.

III.3.2.4. Les protéines de transport

En 1985, un article est publié sur l'intérêt apporté au dosage de la TCII (29).

On constate que le dosage du complexe cobalamine-TCII apparaît comme un « *indicateur* » précoce d'un déficit tissulaire en vitamine B12, davantage qu'une diminution nette du taux sérique total de vitamine B12. Ceci n'est pas vrai pour la TCI et TCIII.

L'importance de la TCII soulevée dans cette observation se retrouve en fait dans de multiples études expérimentales durant ces dix dernières années :

- Nous constatons une augmentation quasi systématique du taux plasmatique de TCII dans les maladies néoplasiques et en particulier dans les leucémies.

- La TCII a une action promotrice sur les croissance cellulaire.

- Les anticorps anti TCII ont démontré, in vitro, leur activité anti tumorale. Ils sont, par conséquent d'éventuels candidats à des thérapeutiques antinéoplasiques.

Conclusion :

La TCII, en dehors, de son action « promotrice » sur la croissance cellulaire, est un des premiers marqueurs du déficit en vitamine B12 par phénomène de rétrocontrôle. Par conséquent, en cas de processus néoplasiques, l'augmentation de la TCII traduira une baisse de la quantité disponible en vitamine B12 (augmentation des besoins de la cellule) avant même que l'on constate une répercussion, à type de carence, sur le bilan biologique.

De plus, La TCII, ou plus précisément la capacité de fixation de la protéine porteuse de vitamine B12, a été proposée comme éventuel marqueur des carcinomes hépatiques.

Néanmoins là encore on arrive à trouver des limites. En effet, l'élévation de la transcobalamine n'est pas un critère biologique spécifique des leucémies. La polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le syndrome d'immunodéficience acquise sont eux aussi concernés.

III.3.3. DIFFERENTES FORMES DE COBALAMINES

La cobalamine a une fonction coenzymatique dans les réactions enzymatiques au niveau cellulaire.

Selon la forme cobalaminique considérée, le retentissement sur la croissance cellulaire est différent. (59)

Une étude in vitro a par exemple démontré que l'adenosylcobalamine agissait sélectivement sur la croissance accélérée de cellules malignes alors que l'hydroxocobalamine, à de très fortes concentrations, pouvait légèrement diminuer la croissance de certaines lignées cellulaires.

Cette observation n'est pas la seule à suggérer que, selon la forme de vitamine considérée, l'action promotrice sur la croissance cellulaire peut être opposée.

III.3.4. REPONSE TUMORALE A LA VITAMINOTHERAPIE EN FONCTION DE LA « PERIODE D'ADMINISTRATION ».

De façon certaine on sait que la vitamine B12 n'aura pas un effet identique sur la croissance cellulaire selon qu'on l'administre avant, à la phase initiale, ou à la phase « évoluée » du processus néoplasique.

III.3.4.1. Action préventive de la vitamine B12

La carence en vitamine B12 est à l'origine de dégénérescence maligne dans des pathologies bien précises comme par exemple les cancers de la cavité buccale et du pharynx, le cancer du sein chez la femme ménopausée. (12, 64, 21)

POIRIER et son équipe avaient quant à eux suggéré que les régimes pauvres en cobalamine influaient sur la cancérogenèse hépatique de certaines races de rats et souris, même sans exposition à d'autres produits carcinogènes.

Cette remarque a été ultérieurement contredite mettant davantage en avant le rôle préventif de la méthionine. Quoi qu'il en soit cette constatation n'est plus vraie lorsque le processus tumoral est déclaré.

III.3.4.2. Notion d'acquisition de dépendance cellulaire à la méthionine. Vitamine B12 à la phase précoce du processus néoplasique

Nous avons vu précédemment sur les études de mélanomes (40) et de neuroblastomes (17) qu'une carence primitive cobalaminique était le facteur de risque principal à l'apparition d'une dépendance cellulaire à la méthionine.

Cette situation, secondaire à une carence vitaminique initiale, apparaît sur des cellules ayant un haut potentiel mitotique comme par exemple les cellules métastatiques.

L'administration de la vitamine B12 devient alors dangereuse et entraîne un effet stimulant majeur.

Ce phénomène est tout à fait intéressant et apporte un argument supplémentaire pour la compréhension du mécanisme d'action de la vitamine B12 dans la stimulation de la croissance des cellules néoplasiques.

La carence cobalaminique initiale est à l'origine d'une hypersensibilité tissulaire secondaire à cette même vitamine.

Ceci se passe dans la phase évolutive du processus cancéreux.

On se pose alors la question de l'importance de la surveillance des statuts vitaminiques des malades porteurs de tumeurs cancéreuses afin de prévenir toute carence et par conséquent tout phénomène de dépendance à la méthionine.

A noter que déjà, en 1954, BOREK (5) avait présenté le concept de "relaxed control of RNA synthèse".

Il avait remarqué que lorsqu'un tissu était devenu dépendant en méthionine et qu'on le privait de cette molécule alors la synthèse d'ARN était accélérée par perte du pouvoir suppresseur de synthèse.

La carence en vitamine B12 fut logiquement soupçonnée d'être elle aussi un facteur de risque à ce "**relaxed control**".

III.3.4.3. Vitamine B12 et cancer avéré voire évolué

En 1970, pour CHAUVERGNE et ses collaborateurs (11), il paraît logique d'adopter une attitude de prudence élémentaire par rapport à l'utilisation de la vitamine B12 chez les sujets cancéreux.

Cette recommandation étant le fruit de l'analyse de 40 observations de sujets cancéreux soumis à une vitaminothérapie intense et /ou prolongée.

Sur ces 40 dossiers 9 d'entre eux évoquaient un effet défavorable possible, du fait de la coïncidence de la vitaminothérapie avec une poussée évolutive de la tumeur.

Ces cas ne doivent être interprétés qu'avec beaucoup de prudence et pour chacun d'eux il demeure, malgré de bonnes conditions d'observation, une part d'incertitude qui rend difficile de conclure.

En effet, tous ces sujets cancéreux se trouvaient à un stade évolué de la maladie avec des localisations secondaires symptomatiques.

La vitaminothérapie administrée dans ce cadre là montrait une accentuation des symptômes, sachant qu'elle n'était pas indiquée dans le cadre d'une carence mais dans un but antalgique.

En revanche, l'action néfaste de la vitaminothérapie paraissait plus visible sur les réticulopathies malignes, avec un effet stimulant quasi immédiat.

On peut conclure que la cobalaminothérapie sur des tissus ou cellules néoplasiques à fort potentiel mitotique est suspecte d'être à l'origine d'une aggravation de la maladie.

III.3.5. THERAPEUTIQUES ASSOCIATIVES

Nous retrouvons deux cas de figures :

III.3.5.1. La vitamine B12 stimule la cancérogenèse induite par un autre produit

Utilisant des rats soumis à un régime déficient en méthionine, DAY et COLL (14) ont obtenu des hépatomes chez 17% des animaux soumis à l'administration de diméthylaminobenzène (DAB) et chez 78% de ceux qui reçoivent à la fois du DAB et de la vitamine B12.

NICHOLSON a obtenu des résultats comparables en utilisant le 2 acétylamino-fluorène comme substance carcinogène.

Dans ces deux cas le mode d'action de la vitamine B12 reste cependant imprécis. Elle peut intervenir en stimulant la multiplication cellulaire ou seulement en modifiant le métabolisme du corps carcinogène.

III.3.5.2. La vitamine B12 associées à d'autres substances acquiert des propriétés antimitotiques

Une activité antimitotique a été démontrée in vitro et in vivo après un traitement associant vitamine B12 et vitamine C. (50)

Ces vitamines administrées séparément, aux mêmes doses, n'ont pas été à l'origine d'un quelconque effet sur la mitose ou la morphologie des cellules étudiées.

L'expérience portait d'une part sur des souris porteuses d'un sarcome et d'autre part sur ces cellules leucémiques (L1210) en culture.

Là encore, nous manquons de données expérimentales pouvant nous renseigner sur l'effet enzymatique au niveau cellulaire de la vitamine B12 en association à d'autres coenzymes.

III.3.6. VITAMINE B12 ET « TYPE » DE TUMEURS CONSIDERE

Comme nous avons pu le constater précédemment, il n'existe pas d'unité dans les réponses à la vitaminothérapie.

Nous pouvons grossièrement réaliser un classement des processus (Cf figure n° 13) néoplasiques en fonction de leur sensibilité au traitement par la vitamine B12. Ceci est à considérer avec la plus grande prudence étant donné le caractère incomplet, éparse et parfois mal expliqué des données expérimentales recueillies.

III.3.7. FREQUENCE ET MODE D'ADMINISTRATION

Nous ne disposons pas pour le moment, d'étude suffisamment précise à ce sujet ni surtout d'étude comparative pouvant nous permettre de conclure .

Figure n° 13 : Tableaux récapitulatifs de la réponse tumorale à l'administration de vitamine B12.

	Hémopathies	Tumeurs digestives		
		hépatiques	intestinales	gastriques
Effet de la vitamine B12	Stimulant	Stimulant en association à une substance carcinogène	Stimulant en association à une substance carcinogène	Indifférent
Etudes expérimentales ou observations	* in vitro * observation de cas chez l'homme (CHAUVERGNE)	. in vivo chez l'animal (rat)	* in vivo chez l'animal	* observations de cas
Particularités	* effets promoteur de la TCII in vitro * activité antitumorale des anticorps à la TCII et intérêt pour un éventuel traitement antitumoral * effet inhibiteur de la protéine R sur la vitamine B12	* la méthionine aurait un rôle préventif sur l'apparition du cancer * la vitamine B12 administrée seule ne semble pas influencer de quelque façon qu'il soit, l'évolution tumorale * intérêt porté au CSPP pour le suivi des carcinomes hépatiques chez l'homme.	* La méthionine stimule la croissance tumorale en association avec des substances carcinogènes. * Pas d'effet notable supplémentaire lorsque l'on additionne de la vitamine B12.	* incidence des carcinomes gastriques plus élevée chez les patients souffrant d'anémie de BIERMER : notion à commenter.

	Tumeurs neurologiques	Mélanomes	Tumeurs génitales hormono-dépendantes	Voies respiratoires
Effet de la vitamine B12	Variable mais essentiellement antitumoral	Mal défini	Antitumoral	* Préventif * Antitumoral
Etudes expérimentales ou observations	* in vivo chez l'animal et chez l'homme (BODIAN en 1959)	* Cellules humaines in vitro	* in vitro et in vivo chez les souris * études prospectives chez l'homme	* in vivo chez l'homme (chercheurs japonais) au stade prénéoplasique
Particularités	* Activité antitumorale des cobalamines selon l'espèce animale et/ou le type de tumeur sélectionné * A partir de là, mise en évidence d'une action spécifique tissulaire de la vitamine B12 * Notion importante de méthionine-dépendance cellulaire acquise, secondaire à une carence primitive initiale.	. Méthionine-dépendance cellulaire	* activité antitumorale de la vitamine B12 administrée à de <i>fortes doses</i> par voie générale ou même in situ. * Intérêt du contrôle du statut vitaminique des patients (facteur de prévention du cancer). * La carence en vitamine B12 est un facteur de risque à l'apparition de cancer du sein chez la femme ménopausée	

CONCLUSION

Alors qu'un nombre croissant de scientifiques s'intéresse à l'influence du statut vitaminique sur la survenue de maladies vasculaires et dégénératives, la place occupée par la vitamine B12 dans la cancérologie reste, de nos jours, un sujet méconnu.

En effet, les cancérologues restent tous très prudents par rapport à l'approche de l'utilisation de la vitamine B12 chez les patients cancéreux.

Ils avouent cependant disposer de peu d'arguments objectifs et reconnaissent s'appuyer principalement sur des principes physiopathologiques, certes bien acquis, mais non suffisants.

En fait, cette attitude de grande réserve à l'égard des cobalamines a été particulièrement influencée par des observations de patients leucémiques couplées à des données expérimentales sur des cellules leucémiques en culture.

Dans ce cas de figure, la coïncidence entre une phase évolutive de la maladie et la prescription de vitamine B12 semble être exclue.

Il n'est cependant pas raisonnable de s'en tenir là et de chercher à généraliser le phénomène.

Bien des études apportent des nuances à cette « idée reçue », comme en témoignent celles réalisées sur les neuroblastomes, les cancers ORL et bronchiques, ou encore les tumeurs hormono-dépendantes.

En effet, des propriétés préventives mais aussi curatives anticancéreuses sont attribuées à la vitamine B12.

Ces « propriétés » ont fait l'objet jusqu'à présent de peu de recherches, mais nous retiendrons entre autre deux notions importantes et peut-être prometteuses :

- celle de méthionine-dépendance cellulaire secondaire à une carence vitaminique,
- celle d'analogues cobalaminiques .

Il est de plus important de souligner l'absence logique, pour des raisons éthiques, d'études expérimentales chez l'homme, limitant par conséquent la valeur significative des diverses études menées in vitro ou in vivo chez l'animal.

En fait nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données suffisamment fiables et nombreuses pour pouvoir orienter, sans crainte, les médecins dans leur démarche thérapeutiques .

En pratique, nous pouvons conclure de cette étude que :

Le risque de survenu de manifestations cliniques graves, pouvant conduire au décès, du fait d'une carence en vitamine B12 non traitée, est probablement bien supérieur au risque de favoriser une évolution de la maladie néoplasique.

Il faut donc, dans les situations à risque :

- 1) détecter les états de carence en vitamine B12 par des dosages sanguins répétés,
- 2) traiter par le protocole habituel, en cas de carence, en surveillant ensuite la vitamine B12 avant chaque injection mensuelle de façon à établir un traitement d'entretien "personnalisé".

Ce que nous pourrions résumer d'une phrase lapidaire :

NI TROP TARD, NI TROP, NI TROP PEU.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AHN M.J., HAN D., PARK Y.J., PARK G.T., SOHN D.H., LEE Y.Y., JUNG T.J., CHOI I.Y., KIM I.S., JANG S.J.**

A case of type IIa early gastric cancer developed in pernicious anemia
J Korea Med Sci ; 1998, 13 (1) , 81 – 84.

2. **BENNET M.A., RAMSEY J., DONNELLY A.J.**

Retardation of induction of p ; dimethylaminoazobenzène liver tumors by vitamin B12
Int . 2 . Vit . Forsch ,1956, 26, 417-418.

3. **BODIAN M.**

Neuroblastoma.
Pediatr. Clin. North. Am. 1959, 6,449.

4. **BOREK E.**

A new family of tumor markers
Cancer. Detect. Pre., 1981, 4, 185.

5. **BOREK E., RYAN A., ROCKENBACH J.**

Relaxed control of RNA synthetis
Fed. Proc., 1954, 13, 184.

6. **BURGER R.L., SHNEIDERR.J., MELHMAN C.S., ALLEN R.H.**

Human R-type vitamin B12 binding protéins II. The role of transcobalamin I, transcobalamin II, and the normal granulocyte vitamin B12 binding in the plasma transport of vitamin B12.
J. Biol. Chem., 1975, 250, 7700-7706.

7. BURKES R.L., COHEN H., SINOW R., et al.

Low serum B12 in homosexual males with AIDS or its prosyndrome
Blood 64., 1984, 93.

8. CARMEL R., HOLLENDER D.

Extreme elevation of transcobalamin II levels in multiple myeloma and other disorders
Blood 51., 1978, 1057.

9. CASASSUS P., LEROUX G.

Les anémies macrocytaires de l'adulte
In :Décision en hématologie / ed. par VIGOT.
Paris., 1990, 135-154.

10. CHABAUDIE, Béatrice

La vitamine B12 : données actuelles concernant son métabolisme, sa physiologie et ses applications en thérapeutique.
Th : Phar : 1988 ; 302.

**11. CHAUVERGNE J., HOERNI B., HUGUES A., LAGARDE C., LE TREUT A.,
MAREE D., TOUCHARD J.**

Les risques de l'utilisation de la vitamine B12 chez les cancéreux
Sem. Hôp. Paris., 1970, 46, 2170-2174.

12. CHOI S.W.

Vitamin B12 deficiency : a new risk factor for breast cancer ?
Nutr. Rev., 1999, 57, 250-253.

13. CLAMON H., FELD R., EVANS W. K., et al.

Serum folate and vitamin B12 levels in patients with small cell lung cancer
Cancer., 1984, 53, 306.

14. DAY P.L., PAYNE L.D., DINNING.

Procarcinogenic effect of vitamine B12 of P dimethylaminoazobenzene fed rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74, 854-855.

**15. DURANTON B., FREUND J.N., GALLUSER M., SCHLEIFFER R., GOSSE F.,
BERGMANN C., HASSELMANN M., RAUL F.**

Promotion of intestinal carcinogenesis by dietary methionine.
Carcinogenesis., 1999, 20(3), 493-497.

16. ELLENBOGEN L., COOPER B.

Vitamin B12 :Hand book of vitamins / ed. par MACHLIN L
New York : Dekker,1991.-2° ed., 491-536.

**17. FISKERSTRAND T., CHRISTEBSEN B., TYSNES O.B., UELAND P.M., REFSUM
H.**

Development and reversion of methionine dependence in a human glioma cell line :
relation to homocysteine remethylation and cobalamin status.
Cancer Research., 1994, 54 , 4899-4906.

**18. FISKERSTRAND T., RIEDEL B., VELAND P.M., SEETHARAM B., PEZACKA
E.H., GULATI S., BOSE S., BARNERJEE R., BERGE R.K., REFSUM H.**

Disruption of a regulatory system involving cobalamin distribution and fonction in a
methionine-dependent human glioma cell line.
J Biol Chem., 1998, 273(32), 20180-20184.

19. FRATER-SHRODER M., HITZIG W.H., GROB P.J., et al.

Increased unsaturated transcobalamin II in active autoimmune disease.
Lancet 2., 1978, 238.

20. FUJII K., NAGASAKI T., HUENNEKENS F.M.

Vitamin B12-dependent replication of L1210 mouse leukemia cells. A model system for
cobalamin-folate interrelationships.
J. Biol. Chem., 1981, 256, 10329-10334.

21. GABY S.K., BENDLICH A.

Vitamin B12.

In : Vitamin intake and health / ed. par DEKKER.

New York.,1991, 193-197.

22. GOODMAN.,GILMAN.

Hematopoïetic agent : growth factors, minerals, and vitamin

In : The pharmacological basis of therapeutics

Pergmon press.,1975 ,1296-1310.

23. GURDAL-YUKSEL E., KARADAG M., OZYARDIMCI N., KUNT-UZASLAN A.E., YARKIN T.

Cigarette smoking, serum lipids, folate, and vitaminB12 in lung cancer.

J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 1996, 15(2-4), 161-167.

24. HALL C.A., GREEN P.D.

Competition between apo and holo transcobalamine II for the TC II-mediated uptake process.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1978, 182, 215-220.

25. HARRISSON J.J., ANISOWICZ A., GADI I.K., et al.

Azacytidine-induced tumorigenesis of CHEF / 18 cells : correlated DNA methylation and chromosome changes

Proc. Natl. Acad. sci. U.S.A., 1983, 6606.

26. HARRISSON T.R.

Médecine interne.

Arnette; éd. n13, 1994, 2487.

27. HERBERT V.

Studies on the role of intrinsic factor in vitamin B12 absorption, transport, and storage

Am. J. Clin. Nutr., 1959, 7, 433.

28. HERBERT V.

The role of vitamin B12 and folate in carcinogenesis Adv Exp Med Biol
Adv. Exp. Med. Biol., 1986, Tome 206, 293-311.

29. HERZLICH B., DRIVAS G., HERBERT V.

A new serum test which may reliably diagnose vitamin B12 deficiency : total desaturation
of serum transcobalamin II.
Clin. Res., 1985, 605.

30. JUHLIN L., OLSSON M.J.

Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the
importance of sun exposure
Acta. Derm. Venerol., 1997, 77(6), 460-462.

**31. KANE S.P., MURRAY-LYON I.M., PARADINAS F.J., JOHNSON P.J.,
WILLIAMS R., ORR A.H., KOHN J.**

Vitamin B12 binding protein as a tumor marker for hepatocellular carcinoma.
Gut., 1978, 19 (12), 105 – 109.

32. KATO H., HIRANO T., SHIBANUMA H., OKADA S., SAITO M., KONAKA C.

Reevaluation of preneoplastic lung lesions in lung carcinoma ? In bronchial carcinoma ?
Gan. To. Kagaku. Ryoho., 1995, 22(14), 2048-2050.

33. KATZ S., BERERNHEIM J., KAUFMAN Z., LAZAR L., EREZ I., WOLACH B.

Pernicious anemia and adenocarcinoma of the stomach in an adolescent: clinical
presentation and histopathology.
J. Pediatr. Surg., 1997, 32 (9), 1384-1385.

34. KOLHOUSE J.F., KONDO H., ALLEN N.C., et al.

Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency
because current radioisotope dilution assays are not specific for true cobalamin
N. Engl. J. Med., 1978, 785.

35. KONDO H., ISEKI T., GOTO S., OHTO M., OKUDA K.

Effects of cobalamin, cobalamin analogues and cobalamin binding protéins on P338 D1 mouse leukemic cells in culture.

Int. J. Hematol., 1992, 56, 167-177.

36. KRUMIECK C.L.

Role of folate deficiency in carcinogenesis

In : Nutritional factors in the induction and maintenance of malignancy / ed. par BUTTERWORTH., HUTCHINSON.

New York. Academic. Press,1983.

37. LE GRUSSE J., WATTER B.

Les vitamines. Données biochimiques nutritionnelles et cliniques

Laboratoires Roche Nicholas S.A., 1993, 255-271.

38. LE MOEL D., SAVEROT-DAUVERGNE A., GOUSSON T., GUEANT J.L.

Vitamine B12

In : Le statut vitaminique : physiologie, exploration biologique et intérêt clinique.

Editions Médicales Internationales, 1998, Chapitre 15, 303-316.

39. LINNEL J.C., QUADROS E.V., MATTEWS D.M., MORRIS H.P., POIRIER L.A.

Altered cobalamin distribution in rat hepatomas and in the livers of rats treated with diethylnitrosamine.

Cancer Res., 1977, 37 (9), 2975-2978.

40. LITEPLO R.G., HIPWELL S.E., ROSENBLATT D.S., SILLAOTS S., SHING H.

Changes in cobalamin metabolism are associated with the altered methionine auxotrophy of highly growth autonomous human melanoma cells.

Journal of cellular physiology, 1991, 149, 332-338.

- 41. MA J., STAMPFER M.J., CHRISTENSEN B., GIOVANNUCI E., HUNTER D.J., CHEN J., WILLETT W.C., SELHUB J., HENNEKENS C.H., GRAVEL R., ROZEN R.**
A polymorphism of the methionine synthase gene : association with plasma folate, vitamin B12, homocysteine, and colorectal cancer risk.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1999, 8(9), , 825-829.
- 42. MC LEAN G.R., WILLIAMS M.J., WOODHOUSE C.S., ZILTENER H.J.**
Trancobalamin II and in vitro proliferation of leukemic cells.
Leuk. Lymphoma, 1998, 30, 101-109.
- 43. MC LEAN G.R., PATHARE P.M., WIBLUR D.S., MORGAN A.C., WOODHOUSE C.S., SCHRADER J.W., ZILTENER H.J.**
Cobalamin analogues modulate the growth of leukemia cells in vitro
Cancer Res., 1997, 57, 4015-4022.
- 44. MIGNON M., RUSZNIEWSKI P.H., CADIOT G., BENHAMOU G., BONFILS S.**
Le syndrome de Zollinger-Ellison : Stratégies diagnostique et thérapeutique.
In : Gasro-entérologie - Précis des maladies de l'appareil digestif.
Ellipses, 1992, 412-424.
- 45. NISHIZAWA Y., YAMAMOTO T., TANIGAKI Y., KASUGAI T., MANO M., ISHIGURO S., POIRIER L.A.**
Methylcobalamin decreases mRNA levels of androgen-dependent Shionogi carcinoma 115 cells
Nutr. Cancer, 1999, 35(2), 195-201.
- 46. NISHIZAWA Y., YAMAMOTO T, TERADA N., FUSHIKI S., MATSUMOTO K., NISHIZAWA Y.**
Effects of methyl cobalamin on the proliferation of androgen-sensitive or estrogen-sensitive malignant cells in culture and in vivo.
Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1997, 67(3), 164-170.

47. OGIER H.

Cobalamin

In : Les vitamines, aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques.

Paris : Masson, 1987, 254-281.

48. OSSEGUE L.M., POHLE T., MULLER K.M., MAY B., MALIN J.P.

Neuropsychiatric symptoms in vitamin B12 deficiency and microcarcinoidis. The complications of chronic atrophic gastritis.

Dtsch. Med. Wochenschr., 1996, vol : 121, 758-762.

49. PORTER J.W.G.

Vitamin B12 and intrinsic factor

Europaisches Symposium, Hambourg, 1956, 43.

50. POYDOCK M.E.

Effect of combined ascorbic acid and B12 on survival of mice with implanted Erlich carcinoma and l1210 leukemia

Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54, 1261-1265.

51. QUADROS E.V., JACOBSEN D.W.

The dynamics of cobalamin utilization in L-1210 mouse leukemia cells : a model of cellular cobalamin metabolism.

Biochimica et Biophysica Acta., 1995, 1244 (2-3) , 395-403.

52. RAMASWAMY G., RAO V.R., KUMARASWAMY S.V., ANANTHA N.

Serum vitamins' status in oral leucoplakias a preliminary study

Eur. J. Cancer. B. Oral. ONCOL., 1996, 32(2) , 120-122.

53. REYNOLDS J.E.F.

Vitamin B12 substances

In : Martindale the extra pharmacopeia

London., The Pharmaceutical Press, 1993, 1055-1057.

54. RIGBY C.C., BODIAN M.

Experimental study of the relationship between vitamin B12 and tow tumour system.
British Journal of Cancer, 1963, 17, 90-99.

55. SAWITSKI A., DESOSITO F.

A survey of american experience with vitamin B12 therapy of neuroblastoma.
J. Pediatr ., 1964, 67, 99.

56. SELLIGMAN P.A., ALLEN R.H.

Characterization of the receptor of transcobalamin II isolated from human placenta.
J. Biol. Chem., 1978, 253, 1766-1772.

57. SLATTERY M.L., SCHAFFER D., EDWARDS S.L., MA K.N., POTTER J.D.

Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer.
Nutr. Cancer., 1997, 28 (1), 52-62.

58. STABLER S.P., BRASS E.P., MARCELL P.D., ALLEN R.H.

Inhibition of cobalamin analogues in rats.
J. Clin. Invest., 1991, 87(4), 1422-1430.

59. TSAO C.S., MIYASHITA K., YOUNG M.

Cytotoxic activity of cobalamin in cultured malignant and nonmalignant cells
Pathobiology., 1990, 58, 292-296.

60. VILKAS M.

Vitamines. Mécanismes d'action chimique.
Hermann, éditeurs des sciences et des arts, 1994, 73-79.

61. WAINFAN E., POIRIER L.

Methyl groups in carcinogenesis : effects on DNA methylation and gene expression.
Cancer research.,1992, 52, 2071.

62. WAXMAN S., LIU CK., SCHREIBER C., HELSON L.

The clinical and physiological implications of hepatoma B12-binding proteins.
Cancer. Res., 1977, 37(9), 2975-2978.

63. WEBER H.C., VENZON D.J., LIN J.T., FISHBEIN V.A., ORBUCH M., STRADER D.B., GIBRIL F., et al

Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger -Ellison syndrome : a prospective long-term study
Gastroenterology., 1995, 108 (6), 1637-1649.

64. WU K., HELZLSOUER K.L., COMSTOCK G.W., HOFFMAN S.C., NADEAU M.R., SELHUB J.

A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate(B6) and breast cancer.
Cancer. Epidemiol . Biomarkers. Prev., 1999, 8(3), 209-217.

65. YAMAMOTO R.S.

Effect of vitamin B12 deficiency in colon carcinogenesis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1980, 163, 350-353.

66. ZITTOUN J.

Découverte de la vitamine B12.
La revue du praticien, 2000, 50(5), 473-475.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 13
<u>PREMIERE PARTIE</u> :	p 15
I.1. PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	p 16
I.2. RAPPELS SUCCINCTS SUR LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON	p 19
I.2.1. DEFINITION	p 19
I.2.2. NOTION D'EVOLUTIVITE, DE PRONOSTIC	p 20
I.3. INFLUENCE DE LA VITAMINOTHERAPIE SUR L'EVOLUTIVITE DE LA MALADIE	p 21
I.3.1. EVOLUTION CLINIQUE ET ICONOGRAPHIQUE	p 21
I.3.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE	p 22
I.4. CONCLUSION	p 22
<u>2EME PARTIE</u>	p 25
II.1. GENERALITES SUR LES VITAMINES	p 26
II.2. LA VITAMINE B12	p 27
II.2.1. HISTORIQUE	p 27
II.2.2. STRUCTURE CHIMIQUE	p 30
II.2.3. METABOLISME	p 32
II.2.3.1. absorption	p 32
a) Absorption passive	p 32
b) Absorption active	p 32

II.2.3.2. transport	p 34
II.2.3.3. répartition et distribution	p 34
II.2.3.4. élimination	p 36
II.2.4. ROLE DE LA VITAMINE	p 36
II.2.4.1. fonction biochimique	p 36
II.2.4.2. Rôle de la vitamine ; hypothèses physiopathologiques	p 38
a) trouble de la multiplication cellulaire	p 38
b) troubles neurologiques	p 41
c) déficit immunitaire	p 41
II.2.5. ORIGINES ET BESOINS	p 41
II.2.6. CONTEXTE PATHOLOGIQUE	p 42
II.2.6.1. Diminution des apports	p 42
II.2.6.2. Diminution ou anomalie de l'absorption intestinale	p 42
a) Production inadéquate du facteur intrinsèque	p 42
1- anémie pernicieuse ou maladie de BIERMER	p 42
2- Gastrites achlorhydriques non Biermerienne	p 42
3- Gastrectomie totale	p 42
4- Absence congénitale ou anomalie fonctionnelle du F.I	p 42
b) Maladies de l'iléon terminal	p 44
c) Carence par compétition pour la vitamine B12	p 44
d) Carence par anomalie du transport	p 45
e) Carence d'origine médicamenteuse ou avitaminose iatrogène.....	p 45
f) Anomalies enzymatiques héréditaires	p 45
II.2.7. DIAGNOSTIC CLINIQUE D'UNE CARENCE EN VITAMINE B12.	p 46
II.2.7.1. Les signes hématologiques	p 46
II.2.7.2. Les signes neurologiques et psychiatriques	p 46
a) La dégénérescence combinée de la moelle	p 46
b) La forme pseudo tabétique	p 47
c) Les formes polynévritiques	p 47
d) La névrite optique	p 47
e) les troubles psychiques	p 47

II.2.7.3. Les signes cutanéomuqueux	p 48
a) atteinte cutanée	p 48
b) atteinte des muqueuses	p 48
II.2.7.4. stérilité	p 48

II.2.8. DIAGNOSTIC HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE D'UNE

CARENCE EN VITAMINE B12	p 48
II.2.8.1. diagnostic hématologique	p 48
a) atteinte périphérique	p 49
b) atteinte médullaire	p 49
c) le statut vitaminique	p 49
II.2.8.2. diagnostic biologique	p 49
a) dosages directs	p 50
b) exploration fonctionnelle	p 51

II.2.9. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	p 51
--------------------------------------	------

II.2.10. UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA VITAMINE B12.....	p 53
II.2.10.1. traitement d'une carence	p 53
II.2.10.2. Autre indication : L'intoxication au cyanure	p 54
II.2.10.3. Les utilisations médicales usuelles.....	p 54
II.2.10.4. Les utilisations médicales plus controversées	p 54

<u>TROISIEME PARTIE</u> :	p 55
--	------

III.1. INTRODUCTION	p 56
----------------------------------	------

III.2. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES : DONNEES EXPERIMENTALES, ETUDES COMPARATIVES, OBSERVATIONS	p 57
---	------

III.2.1. HEMOPATHIES	p 57
----------------------------	------

III.2.2. CANCERS DIGESTIFS	p 60
----------------------------------	------

III.2.2.1. hépatiques	p 60
-----------------------------	------

a) Vitamine B12	p 60
-----------------------	------

b) protéine porteuse	p 61
III.2.2.2. intestinaux	p 62
III.2.2.3. gastriques	p 63
III.2.2.4. conclusion	p 64
III.2.3. TUMEURS NEUROLOGIQUES	p 64
III.2.4. TUMEURS CUTANÉES	p 67
III.2.5. TUMEURS GÉNITALES HORMONODÉPENDANTES	p 67
III.2.6. CANCERS DES VOIES RESPIRATOIRES	p 69
III.3. DISCUSSION	p 70
III.3.1. NOTION DE BASE	p 71
III.3.1.1. Doses physiologiques	p 71
III.3.1.2. Doses thérapeutiques	p 73
III.3.1.3. Conclusion	p 73
III.3.2. VALEUR DES DOSAGES BIOLOGIQUES	p 74
III.3.2.1. Corrélation entre le taux plasmatique de vitamine B12 et l'évolutivité de la tumeur	p 74
III.3.2.2. Les analogues de la vitamine B12	p 74
III.3.2.3. Dosage tissulaire de la vitamine B12	p 76
III.3.2.4. Les protéines de transport	p 78
III.3.3. DIFFÉRENTES FORMES DE COBALAMINES	p 79
III.3.4. RÉPONSE TUMORALE À LA VITAMINOTHÉRAPIE EN FONCTION DE LA « PÉRIODE D'ADMINISTRATION »	p 80
III.3.4.1. Action préventive de la vitamine B12	p 80
III.3.4.2. Notion d'acquisition de dépendance cellulaire à la méthionine. Vitamine B12 à la phase précoce du processus néoplasique.....	p 80
III.3.4.3. Vitamine B12 et cancer avéré voire évolué	p 81

III.3.5. THERAPEUTIQUES ASSOCIATIVES	p 82
III.3.5.1. La vitamine B12 stimule la cancérogenèse induite par un autre produit.....	p 82
III.3.5.2. La vitamine B12 associées à d'autres substances acquiert des propriétés antimitotiques	p 83
III.3.6. VITAMINE B12 ET « TYPE » DE TUMEURS CONSIDERE	p 83
III.3.7. FREQUENCE ET MODE D'ADMINISTRATION	p 83
CONCLUSION	p 86
BIBLIOGRAPHIE	p 88

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

JARDY (Carole). — Vitamine B12 et croissance tumorale. A propos d'un cas. — 102 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

Il est admis que la vitamine B12 doit être proscrite chez les malades cancéreux.

Pourtant, en pratique courante, la survenue d'une carence cobalaminique dans un contexte néoplasique, n'apparaît pas exceptionnelle ; une abstention thérapeutique peut, quant à elle, dans cette situation, engendrer des complications vitales.

Dans l'étude du cas d'un patient de l'hôpital de Saint-Junien, porteur d'un syndrome de Zollinger-Ellison métastasié et carencé en vitamine B12 à la suite d'une gastrectomie, il n'est pas possible de mettre en évidence un effet de la vitaminothérapie sur l'évolution tumorale.

En fait, bien que la vitamine B12 ait fait l'objet de nombreuses recherches depuis sa découverte en 1948 et que son rôle physiopathologique au niveau cellulaire soit bien compris, les études réalisées sur les tissus tumoraux présentent un caractère incomplet, éparse et souvent paradoxal.

La notion d'influence mitogénétique de la cobalamine sur les cellules cancéreuses doit donc être considérée avec la plus grande prudence, et peut, dans des cas bien précis, être remise en question.

Par contre, la nécessité de traiter les carences profondes est bien documentée mais des études supplémentaires sont nécessaires pour établir des protocoles thérapeutiques utilisables dans ces situations de néoplasie évolutive.

MOTS CLES :

- Vitamine B12.
- Croissance tumorale.
- Activité antimitotique.
- Carence vitaminique.
- Méthionine-dépendance.

JURY : Président : M^{me} le Professeur VIDAL Elisabeth.
Juges : M^{me} le Professeur BORDESSOULE Dominique.
M. le Professeur SAUTEREAU Denis.
M. le Professeur VANDROUX Jean-Claude.
Membre invité : M. le Docteur VENOT Jacques.