



Autisme 2003 : Comprendre, agir et guérir

Contexte biochimique et utilisation clinique de la méthylcobalamine

James Neubrandner, M.D.

Depuis des années, je prescris de la vitamine B12 pour administration orale, sublinguale ou par injection. Je la recommande pour bon nombre de troubles et, depuis 1999, dans les cas d'autisme. Auparavant, je parlais de vitamine «B12» au sens générique, en pensant qu'il n'y avait aucune différence, au point de vue clinique, entre les trois formes les plus courantes, soit la cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine et la méthylcobalamine. Maintenant, quatre ans après avoir commencé à traiter des personnes autistes à l'aide de vitamine «B12», je vois les choses de manière différente. En effet, je crois que c'est la méthylcobalamine qui est la plus prometteuse pour traiter les enfants qui présentent des troubles autistiques.

Même si les effets de la méthylcobalamine sur l'autisme n'ont jamais été étudiés, dans le cadre de cette conférence, je vous montrerai que, dans la documentation, on retrouve de nombreuses études menées tant chez des sujets humains que sur des animaux ou en laboratoire qui permettent de révéler que l'on a obtenu des résultats positifs lorsqu'on l'a utilisée dans le cas de plusieurs troubles dont les symptômes ou la pathophysiologie sont similaires à ceux de l'autisme. Je vous présenterai également les résultats de l'étude que j'ai menée auprès de 85 enfants souffrant d'autisme, de TED ou d'un syndrome d'Asperger qui ont reçu de la méthylcobalamine injectable. Je ferai un survol de la documentation afin de montrer les effets marqués de la méthylcobalamine sur les systèmes nerveux central et périphérique, les immunités humorale et cellulaire, les cycles veille-sommeil et les mécanismes biochimiques de la détoxification. Je vous ferai part des propriétés biochimiques de la méthylcobalamine et de son rôle essentiel dans la méthylation, soit dans la formation des purines, des pyrimidines et des acides nucléiques. Je tenterai aussi de vous présenter une hypothèse plausible sur la raison pour laquelle les «charges en méthylcobalamine» permettent d'épargner les réserves en tétrahydrofolate et en méthyle, ce qui permet d'accroître la synthèse de l'ADN et des purines et de leurs réactions biochimiques secondaires, les réactions de transméthylation et les mécanismes biochimiques de la détoxification.

Le DAN continue à gagner du terrain auprès des communautés scientifiques et autres, ce qui montre que l'autisme comporte un aspect biologique important qui peut être modifié pour ainsi améliorer la qualité de vie des personnes qui en souffrent. Dans le *DAN Manual*, on retrouve de nombreuses références aux raisons pour lesquelles les praticiens du DAN obtiennent souvent de bons résultats grâce à des traitements visant des mécanismes biologiques et biochimiques. Malheureusement, les résultats obtenus permettent de révéler à la fois des succès et des échecs et ce, à divers degrés. Il est possible que nos échecs et (ou) nos succès parfois limités soient partiellement attribuables au fait que nous commençons à peine à comprendre certaines des voies biochimiques essentielles en jeu chez nos enfants. Il faudra effectuer encore de nombreux travaux de recherche pour en arriver à prédire quel traitement peut être efficace chez un enfant. Malheureusement, l'organisme des enfants ne lit pas la documentation ou les manuels de biochimie!

La méthylcobalamine représente une forme de traitement qui devra être étudiée de plus près. Chez les scientifiques, il y a consensus quant aux propriétés biochimiques de la B12 (aussi appelée «cobalamine») et à son mécanisme d'action. La B12/cobalamine comporte un noyau corrine avec au centre un atome de cobalt. Elle ne peut être synthétisée que par des micro-organismes, ce qui poserait un problème pour les végétaliens qui pourraient ainsi être à risque de carence, mais cela serait sans compter la contamination des aliments qui est courante et ne peut être évitée. Les meilleures sources alimentaires sont le foie et les levures. Une substance appelée «facteur intrinsèque», sécrétée par les cellules pariétales d'une muqueuse gastrique saine, est nécessaire pour que l'absorption puisse se produire dans la partie distale de l'intestin grêle : l'iléon terminal. Par la suite, la transcobalamine II transporte la cobalamine vers le foie et les tissus. La cobalamine est emmagasinée dans le foie en se liant à la transcobalamine I. La cobalamine est une vitamine hydrosoluble qui peut être emmagasinée dans le foie plutôt que rapidement éliminée par l'organisme.

Il existe trois formes de cobalamines : la cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine et la méthylcobalamine. La première est la plus répandue et la plus économique, mais il s'agit d'une forme synthétique. L'hydroxycobalamine se retrouve principalement dans le cytoplasme, où elle est transformée en ses formes coenzymées actives : l'adénosylcobalamine (déoxyadénosylcobalamine) et la méthylcobalamine. L'adénosylcobalamine se retrouve ensuite dans les mitochondries et elle y demeure plutôt stationnaire alors que la méthylcobalamine, forme coenzymée de la cobalamine, demeure dans le cytosol ou est retournée dans le plasma en vue d'être transportée vers d'autres tissus.

Dans les mitochondries, l'adénosylcobalamine exerce une action de concert avec une enzyme, la méthylmalonyl-CoA mutase, sur le substrat, l'acide méthylmalonique, pour ainsi former l'acide succinique. L'acide succinique représente une composante importante du cycle de Krebs et de la gluconéogenèse. On peut croire, même si cela n'a pas été prouvé, que les commentaires des personnes recevant des injections de vitamine B12 qui disent avoir alors «plus d'énergie» peuvent être le résultat, du moins en partie, de cette voie biochimique. La raison peut également en être le rôle de l'adénosylcobalamine dans les mitochondries et le rôle principal des mitochondries dans le métabolisme énergétique, qui s'amorce avec le glucose et se termine par la formation d'ATP. D'après les résultats de mon étude, il est permis de penser que cette fonction inductrice de glucose, qui fournit une quantité plus importante de carburant au cerveau, constitue l'une des raisons pour laquelle les parents ont fréquemment dit que les aptitudes cognitives de leur enfant s'étaient améliorées.

Les réactions mettant en jeu l'hydroxycobalamine/la méthylcobalamine sont plus complexes. D'abord, en présence d'hydroxycobalamine et d'une enzyme, la méthyl-tétrahydrofolate réductase, le groupe méthyle du méthyl-tétrahydrofolate est transféré à l'hydroxycobalamine, qui est alors transformée en coenzyme : la méthylcobalamine. Il est à noter que deux choses se produisent à ce moment. En premier lieu, en présence d'une enzyme, la méthionine mutase, la méthylcobalamine transfère immédiatement son groupe méthyle, comportant un atome de carbone, à l'homocystéine afin de régénérer un acide aminé essentiel : la méthionine. Celle-ci est ensuite rapidement convertie en S-adénosylméthionine (SAME), élément important des mécanismes biochimiques de la méthylation. En second lieu, étant donné que le méthyl-tétrahydrofolate a cédé son groupe méthyle, il est alors transformé en tétrahydrofolate. C'est ce produit terminal qui joue un rôle essentiel dans la formation des purines, des pyrimidines et des acides nucléiques.

Une carence en cobalamine/«B 12» peut donner lieu à trois problèmes. D'abord, lorsque le taux d'adénosylcobalamine est insuffisant, l'acide méthylmalonique ne peut être converti en acide succinique. Ainsi, les taux d'acide méthylmalonique vont augmenter, ce qui se traduira par une élimination urinaire accrue de cet acide, phénomène que l'on appelle «acidurie méthylmalonique». Ensuite, lorsque le taux de méthylcobalamine est insuffisant, l'homocystéine ne peut alors être transformée en méthionine, ce qui provoque une augmentation du taux d'homocystéine dans le sang

ou l'urine et peut mener à une homocystinémie ou à une homocystinurie. Enfin, un phénomène appelé «capture du folate» se produit lorsque le taux d'hydroxycobalamine est insuffisant en présence d'un taux adéquat de méthyl-tétrahydrofolate. Lorsque cette situation survient, le groupe méthyle du méthyl-tétrahydrofolate ne peut être libéré, car il «cherche à partir (afin de former le tétrahydrofolate), mais ne peut s'échapper».

Entre mai 2002 et mars 2003, j'ai recueilli des données sur 85 enfants qui souffraient d'autisme, de TED ou d'un syndrome d'Asperger. Dans le cadre d'un essai ouvert, de la méthylcobalamine injectable a été administrée à des enfants âgés de deux à 19 ans (la plupart avaient cependant de trois à six ans). Les injections ont commencé à un moment où l'état des enfants était stable et où il ne devait pas y avoir de modifications importantes apportées à leur traitement, biologique ou non. À toutes les six semaines, j'ai effectué un suivi, par téléphone ou en consultation. Les parents devaient, quant à eux, écrire une lettre dans laquelle ils devaient décrire ce qui se produisait alors chez leur enfant. Ces lettres devaient être faites de manière «spontanée» et les parents devaient utiliser leurs propres mots. Cela signifie que les réponses n'étaient pas «dirigées» par un questionnaire. Les parents pouvaient fournir leurs conclusions ou des rapports sommaires, mais seulement s'ils utilisaient le plus grand nombre possible d'exemples spécifiques expliquant pourquoi ils étaient arrivés à ces conclusions.

Parmi les 85 enfants qui ont fait partie de l'étude, on retrouvait 71 garçons et 14 filles. Une réponse a pu être obtenue chez 51 garçons (72 %) et 12 filles (86 %). (Le nombre de filles était probablement trop petit pour que le pourcentage de répondants soit significatif). Environ 50 % des parents ont déclaré avoir remarqué une amélioration de 15 symptômes ou plus. Nous avons effectué 67 analyses d'urine afin de déterminer les taux d'acide méthylmalonique et avons pu constater que les résultats étaient négatifs dans 81 % des 67 cas et chez 80 % des répondants. Nous avons également procédé à 49 analyses en vue d'obtenir les taux d'homocystéine et avons noté que les résultats étaient négatifs dans 90 % des 49 cas et chez 92 % des répondants. J'en suis donc arrivé à la conclusion que les essais en laboratoire qui permettent de détecter les carences en B 12, telles que nous les définissons présentement, et qui constituent «la norme» à l'heure actuelle ne permettent pas de prédire quels enfants peuvent répondre ou non à l'administration de méthylcobalamine.

Les «dix principaux» symptômes que les parents disent avoir vu s'améliorer sont les suivants :

a) le langage et la communication : 71 %; b) l'attention : 65 %; c) la cognition et les niveaux les plus élevés de la cognition et la capacité de raisonnement : 52 %; d) la participation : 43 %; e) le contact visuel : 37 %; f) le comportement : 35 %; g) la concentration : 35 %; h) la compréhension : 35 %; i) la vocalisation : 35 %; j) l'essai de nouvelles choses : 33 %. Les parents ont également déclaré avoir constaté une amélioration de certains autres symptômes importants et même étonnants, soit le fait que leur enfant était «plus heureux, plus affectueux (même si l'enfant l'était déjà), plus porté à interagir avec les autres, plus calme, davantage prêt à accepter les changements à sa routine, mais également que son langage spontané s'était accru, qu'il commençait à utiliser les jeux symboliques ou à scénario fictif, qu'il pouvait enfin s'asseoir à la table avec sa famille et (ou) s'asseoir et effectuer une tâche, etc.» Les parents ont ainsi déclaré avoir vu au-delà de 100 symptômes s'améliorer (vous retrouverez une liste complète de ces derniers dans le diaporama). Les effets secondaires ont été peu nombreux. Le principal, soit l'hyperactivité, s'est manifesté chez 10 % des enfants. Les troubles du sommeil sont venus en second et ont touché 6 % des enfants. Le fait d'administrer l'injection le matin, plutôt qu'au coucher, permettait souvent de régler ce problème. À part une seule exception, les parents ont déclaré que les effets positifs de ce traitement surpassaient de beaucoup les effets négatifs (l'hyperactivité, par exemple) et qu'ils étaient sans contredit prêts à passer outre ces derniers. Chez un seul enfant, on a pu noter une amélioration de 20 symptômes, mais celui-ci a également connu de graves problèmes de sommeil pendant une période s'échelonnant sur six semaines.

Lorsque j'ai décidé de mettre sur pied cette étude, j'ai discuté de la voie d'administration de la vitamine avec bon nombre de mes collègues. J'ai finalement décidé, pour diverses raisons, d'utiliser la forme injectable. Dans la documentation, il est mentionné que l'absorption de la vitamine B12 constitue un «processus complexe» qui se compose de nombreuses étapes tant sur le plan physiologique que biochimique. Parmi celles-ci, on retrouve les suivantes : liaison avec la salive, formation du facteur intrinsèque synthétisé par les cellules pariétales d'une muqueuse gastrique saine, libération adéquate d'acide gastrique et de protéase pancréatique, iléon terminal sain, présence des micro-organismes intestinaux appropriés, fonctionnement adéquat des entérocytes, etc. Lorsque je me suis mis à observer nos enfants, je suis arrivé à la conclusion que la plupart d'entre eux ne mâchaient pas bien leur nourriture et que, par conséquent, la cobalamine pourrait difficilement se lier à la salive. Des centaines d'analyses menées auprès de cette population ont permis de révéler chez celle-ci un piètre état nutritionnel, soit des taux inadéquats de protéines, de glucides et d'acides gras essentiels, éléments constitutifs précurseurs des cellules saines. Par conséquent, rien ne pouvait garantir que l'on pourrait retrouver chez les enfants les éléments nécessaires à une «libération fonctionnelle» d'acide gastrique ou de facteur intrinsèque. Comme les praticiens du DAN l'ont aussi affirmé, on peut souvent noter une libération fonctionnelle anormale d'enzymes pancréatiques (pensons à l'étude menée par Repligen et aux effets positifs de la sécrétine chez certains enfants), il n'y avait alors aucune façon de s'assurer que les enzymes digestives pouvaient agir adéquatement. Également, comme on l'a déjà montré et (ou) on continue à le retrouver dans les recherches menées par Wakefield, Krigsman et Buie, l'iléon terminal présente fréquemment une inflammation et une iléite plus ou moins marquée. Cette constatation à elle seule était suffisante pour que je décide d'exclure la voie d'administration orale afin de déterminer l'efficacité possible de la méthylcobalamine dans le cadre de mon étude. Parmi les autres facteurs que j'ai dû considérer, il y a aussi la dysbiose et la présence de micro-organismes dans l'iléon terminal qui peuvent ne pas me permettre de déterminer quelle est la «dose absorbée» par l'enfant par rapport à la «dose produite» par les micro-organismes et (ou) la «dose administrée» par moi. Voilà pourquoi je croyais fermement (et encore davantage maintenant) que jusqu'à ce que je puisse répondre de manière définitive à la première question, soit est-ce que la méthylcobalamine joue un rôle essentiel chez la population autiste, il valait mieux utiliser la forme injectable. En effet, lorsqu'on pense aux multiples variables qui sont liées au tractus gastro-intestinal, on en arrive à la conclusion qu'il est impossible de prédire qui peut en souffrir ni de les contrôler et ce, en raison de nombreux facteurs. J'étais étalement convaincu qu'il fallait que la dose et la voie d'administration soient peu susceptibles d'influencer ces variables si je voulais en arriver à interpréter les données recueillies afin de déterminer la dose optimale ou d'évaluer la réponse d'un enfant, que celle-ci soit positive ou négative.

Lorsque j'ai opté pour la méthylcobalamine injectable, le prochain dilemme auquel je devais faire face était de déterminer si l'on devait alors utiliser les voies d'administration intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Initialement, j'utilisais les voies intramusculaire et (ou) sous-cutanée. Cependant, après six à huit semaines, je me suis rendu compte que le taux de réponse était plus élevé dans le groupe d'enfants qui recevaient une injection sous-cutanée. Il se peut que les injections sous-cutanées produisent un effet «à libération prolongée», ce qui permet une meilleure «dispersion» de la méthylcobalamine. En théorie, cela signifie que, par comparaison aux voies intramusculaire ou intraveineuse, lorsqu'il y a administration sous-cutanée, une «dose relativement plus élevée» de la substance demeure dans l'organisme pendant une plus longue période de temps. En effet, on sait que les reins éliminent rapidement toute quantité excessive de cobalamine. Comme celle-ci est de couleur rouge, j'ai parfois été appelé par des parents pris de panique qui me disaient que l'urine de leur enfant s'était «colorée de rouge». Ils croyaient alors qu'il s'agissait de sang. Je n'ai jamais observé ce phénomène lorsque la voie sous-cutanée était utilisée, mais j'ai pu constater qu'il se produisait à l'occasion dans le cas d'une administration intraveineuse ou intramusculaire. Des recherches plus poussées sur le sujet devront être menées afin de déterminer si ma théorie est valable ou non.

Le protocole que j'ai mis en application dès novembre 2002 et les techniques que les parents ont utilisées se retrouvent dans les diapositives qui suivront. Il est à noter que ce protocole est en constante voie de changement, car je continue à rechercher la «dose optimale et la fréquence d'injection idéale». Lorsque j'ai demandé aux parents d'administrer des doses inférieures à 75 mcg par kilogramme, le pourcentage de répondants a diminué et des symptômes «différents» se sont améliorés. Les parents disaient ne plus observer l'amélioration des «dix principaux» symptômes qui s'était manifestée lorsque les doses étaient plus élevées. En effet, ils ne pouvaient constater qu'une faible amélioration de certains symptômes, comme «l'accroissement de l'énergie». La plupart des parents qui ont cessé les injections, étant donné qu'ils ne voyaient pas d'amélioration notable, ont habituellement commencé à m'appeler de deux à quatre semaines plus tard en me suppliant de recommencer les injections, car ils avaient noté une régression chez leur enfant. Parmi les «régressions» les plus souvent mentionnées, on retrouve le langage, l'attention et la cognition, qui sont également les trois symptômes qui s'étaient d'abord le plus souvent améliorés!

Il faut alors se poser la question suivante : «peut-on trouver des études qui pourraient venir appuyer mes résultats ou hypothèses?» Heureusement, la réponse est «oui», tout comme on peut le constater en voyant les références citées. Il est à noter qu'il existe des centaines d'autres références sur le sujet, mais j'ai choisi de mentionner uniquement celles qui pouvaient venir compléter ma présentation. J'attire donc votre attention sur quelques articles pertinents qui comportent des éléments importants et dont il faut discuter. Ikeda¹⁰ a montré que **la communication, la cognition et les fonctions intellectuelles, ainsi que les émotions** ont connu une amélioration chez des patients souffrant d'Alzheimer dont les taux de méthylcobalamine avaient été les plus élevés et ce, pendant la plus longue période de temps. Hall⁸ a traité du fait qu'une **carence en méthylcobalamine chez de très jeunes enfants entraînant un retard de développement, une hypotonie, de la léthargie, une réactivité réduite et de fréquentes crises convulsives.** Après le traitement, deux types de réponses ont été notées : a) il y a eu une amélioration lente, mais stable de l'activité psychomotrice qui s'est échelonnée sur une longue période de temps, ce qui permet d'indiquer une amélioration de la myélinisation; b) après de 24 à 48 heures, l'hypotonie, la réactivité et la léthargie se sont améliorées. Selon Yamamoto⁴¹, la transméthylation qui se produit grâce à la méthylcobalamine peut entraîner un **rétablissement fonctionnel de l'ischémie.** Il faut ajouter que la diminution du débit sanguin cérébral que l'on dit avoir constatée chez les enfants autistes a donné lieu à bien des conjectures. Au total, quatre articles^{14, 21, 22, 37} ont été choisis afin d'illustrer le rôle possible de la méthylcobalamine dans la **protection contre les agents toxiques**, soit les métaux lourds et les agents chimiques et biologiques, peut-être parce qu'ils touchent les voies de détoxification auxquelles le glutathion et la sulfatation sont liés. Ikeuchi¹¹ a conclu que les groupes méthyles, qui ne peuvent provenir que d'une seule forme de vitamine B12, soit la méthylcobalamine, sont **nécessaires afin d'obtenir une amplification du potentiel postsynaptique «durable».** Encore une fois, quatre références^{16, 21, 38, 42} sont présentées afin de montrer que des **doses très élevées de méthylcobalamine, administrées par voie orale ou injectable, peut entraîner une régénération nerveuse.** Akaike¹ décrit le rôle que l'utilisation chronique de méthylcobalamine joue dans la **protection des neurones corticaux contre la cytotoxicité.** Également, trois références^{8, 16, 36} permettent de présenter la possibilité que la méthylcobalamine joue un rôle direct et (ou) indirect dans la **protection contre la démyélinisation et (ou) son rôle possible dans la remyélinisation.** L'étude de Goto⁷ permet de révéler le rôle de la méthylcobalamine dans la **prévention de l'encéphalopathie.** De plus, quatre références^{5, 30, 34, 35} sont citées afin de montrer de façon définitive le rôle que joue la méthylcobalamine dans l'amélioration de la fonction immunitaire. Dans ces études, on mentionne ses effets positifs à la fois sur les **mécanismes cellulaire et humoral du système immunitaire.** Dans l'étude de Funada⁶, on indique que la méthylcobalamine pourrait **diminuer les réactions allergiques.** Sandberg³¹ mentionne que la **méthylcobalamine est la principale forme de vitamine B12 retrouvée dans le lait maternel.** L'étude de Lindenbaum¹⁸ traite du rôle essentiel de la méthylcobalamine dans la **division cellulaire des tissus de l'organisme, spécifiquement le cerveau.** On y parle également des erreurs innées du métabolisme

de la cobalamine et de leur traitement. Selon Kira¹⁶ et Ohta²⁷, chez les **patients qui répondent au traitement, les résultats des analyses effectuées avant le traitement peuvent avoir été normaux.** J'ai choisi trois références^{11, 20, 2} afin de montrer que la **forme méthylée de la vitamine B12 est celle qui est le plus susceptible de donner lieu à des résultats positifs.** Il y a deux références^{8, 27} dans lesquelles il est mentionné que la **réponse à l'administration de méthylcobalamine peut être immédiate.** J'ai choisi cinq références^{10, 16, 21, 27, 38} qui permettent de révéler que des **doses élevées ou très élevées de méthylcobalamine peuvent être requises** et (ou) nécessaires afin d'obtenir des résultats positifs. Trois références^{1, 10, 16} permettent d'illustrer le fait que l'**utilisation à long terme peut être nécessaire si l'on veut obtenir ou conserver des résultats cliniques positifs.** Enfin, j'ai choisi deux références^{3, 10} afin de montrer que même l'**utilisation de fortes doses à long terme ne produit pas d'effets toxiques ou secondaires.**

En conclusion, chez les personnes autistes, la méthylcobalamine semble en jouer un rôle essentiel au plan des mécanismes biochimiques. Je crois que l'administration initiale de fortes doses de méthylcobalamine permet d'amoindrir le besoin qu'a l'organisme de convertir l'hydroxycobalamine en méthylcobalamine en utilisant le méthyl-tétrahydrofolate afin de régénérer le tétrahydrofolate. Par conséquent, le tétrahydrofolate «additionnel» peut maintenant être transformé en «méthiène-tétrahydrofolate» afin de produire de l'ADN et, directement ou indirectement, par l'entremise du méthényl-tétrahydrofolate de former les purines. Ces purines «supplémentaires» peuvent maintenant participer à la synthèse de l'ADN, aux réactions mises en jeu par les protéines G régulatrices et les protéines kinases et entrer dans les voies de détoxification. Je crois également que l'administration initiale de fortes doses de méthylcobalamine permet d'épargner les réserves limitées en méthyle de l'organisme qui sont nécessaires afin qu'il y ait conversion de l'homocystéine en SAME et que les réactions de transméthylation puissent se produire dans tout l'organisme. Les doses de charge entraînent également une meilleure régénération de l'homocystéine, grâce à laquelle les réactions liées à la cystéine et la détoxification peuvent se produire.

Références

1. Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T, **Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons**, *Eur J Pharmacol*, 7 sept. 1993, 241(1) : 1-6.
2. Araki A, Sako Y, Ito H, **Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment**, *Atherosclerosis*, 1993, 103 : 149-157.
3. Choi SC, Chase T Jr, Bartha R, **Enzymatic catalysis of mercury methylation by *Desulfovibrio desulfuricans* LS**, *Appl Environ Microbiol*, avr. 1994, 60(4) : 1342-6.
4. Dharmarajan TS, **Approaches to Vitamin B₁₂ deficiency: early treatment may prevent devastating complications**, *Postgrad Med*, 2001, 110(1) : 99-105.
5. Funada U, Wada M, Kawata T, Mori K, Tamai H, Isshiki T, Onoda J, Tanaka N, Tadokoro T, Maekawa A, **Vitamin B-12-deficiency affects immunoglobulin production and cytokine levels in mice**, *Int J Vitam Nutr Res.*, janv. 2001, 71(1) : 60-5.
6. Funada U, Wada M, Kawata T, Tanaka N, Tadokoro T, Maekawa A, **Effect of cobalamin on the allergic response in mice**, *Biosci Biotechnol Biochem*, oct. 2000, 64(10) : 2053-8.
7. Goto I, Nagara H, Tateishi J, Kuroiwa Y, **Effects of methylcobalamin on vitamin B1- and B-deficient encephalopathy in rats**, *J Neurol Sci*, janv. 1987, 77(1) : 97-102.
8. Hall CA, **Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects**, *Am J Hematol*, juin 1990, 34(2) : 121-7.

9. Ikeda M, Asai M, Moriya T, Sagara M, Inoue S, Shibata S, **Methylcobalamin amplifies melatonin-induced circadian phase shifts by facilitation of melatonin synthesis in the rat pineal gland**, *Brain Res*, 8 juin 1998, 795(1-2) : 98-104.
10. Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi K, Kaku Y, Uchiyama M, Sugiyama K, Yamada M, **Treatment of Alzheimer-type dementia with intravenous mecobalamin**, *Clin Ther*, mai-juin 1992, 14(3) : 426-37.
11. Ikeuchi Y, Nishizaki T, **Methylcobalamin induces a long-lasting enhancement of the postsynaptic field potential in hippocampal slices of the guinea pig**, *Neurosci Lett*, 9 juin 1995, 192(2) : 113-6.
12. Isoyama R, Kawai S, Shimizu Y et coll., **Clinical experience with methylcobalamin (CH3-B12) for male infertility**, *Hinyokika Kyo*, 1984, 30 : 581-586.
13. Jalaludin MA, **Methylcobalamin treatment of Bell's palsy**, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1995, 17 : 539-544.
14. Kasuya M, **The effect of methylcobalamin on the toxicity of methylmercury and mercuric chloride on nervous tissue in culture**, *Toxicol Lett*, nov. 1980, 7(1) : 87-93.
15. Kikuchi M, Kashii S, Honda Y et coll., **Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B12 analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture**, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38 : 848-854.
16. Kira J, Tobimatsu S, Goto I, **Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis**, *Intern Med*, fév. 1994, 33(2) : 82-6.
17. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG et coll., **Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis**, *N Engl J Med*, 1988, 318(26) : 1720-8.
18. Linnell JC, Bhatt HR, **Inherited errors of cobalamin metabolism and their management**, *Baillieres Clin Haematol*, sept. 1995, 8(3) : 567-601.
19. May BA, **A novel antiviral strategy for HIV infection**, *Med Hypotheses*, fév. 1993, 40(2) : 93-4.
20. Mayer G, Kroger M, Meier-Ewert K, **Effects of vitamin B12 on performance and circadian rhythm in normal subjects**, *Neuropsychopharmacology*, nov. 1996, 15(5) : 456-64.
21. Mikhailov VV, Mikhailov VV, Avakumov VM, **Mechanism of the effect of methylcobalamin on the recovery of neuromuscular functions in mechanical and toxin denervation**, *Farmakol Toksikol*, nov.-déc. 1983, 46(6) : 9-12.
22. Mizisin AP, Powell HC, **Toxic neuropathies**, *Curr Opin Neurol*, oct. 1995, 8(5) : 367-71.
23. Moriyama H, Nakamura K, Sanda N et coll., **Studies on the usefulness of a long-term, high-dose treatment of methylcobalamin in patients with oligozoospermia**, *Hinyokika Kyo*, 1987, 33 : 151-156.
24. Murray KM, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, **Harper's Biochemistry**, McGraw-Hill, Édition 2000.
25. Nishizawa Y, Yamamoto T, Terada N et coll., **Effects of methylcobalamin on the proliferation of androgen-sensitive or estrogen-sensitive malignant cells in culture and in vivo**, *Int J Vitam Nutr Res*, 1997, 67 : 164-170.
26. Nishikawa Y, Shibata S, Shimazoe T, Watanabe S, **Methylcobalamin induces a long-lasting enhancement of the field potential in rat suprachiasmatic nucleus slices**, *Neurosci Lett*, 20 déc. 1996, 220(3) : 199-202.
27. Ohta T, Ando K, Iwata T, Ozaki N, Kayukawa Y, Terashima M, Okada T, Kasahara Y, **Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (vitamin B12)**, *Sleep*, oct. 1991, 14(5) : 414-8.
28. Okuda K, Yashima K, Kitazaki T, **Takara I, Intestinal absorption and concurrent chemical changes of methylcobalamin**, *J Lab Clin Med*, 1973, 81 : 557-567.

29. Pfeiffer, CC, **Mental and Elemental Nutrients**, New Canaan, Connecticut, Keats Publishing, Inc., 1975.
30. Sakane T, Takada S, Kotani H, Tsunematsu T, **Effects of methyl-B12 on the in vitro immune functions of human T lymphocytes**, *J Clin Immunol*, avr. 1982, 2(2) : 101-9.
31. Sandberg DP, Begley JA, Hall CA, **The content, binding, and forms of vitamin B12 in milk**, *Am J Clin Nutr*, sept. 1981, 34(9) : 1717-24.
32. Shimizu N, Hamazoe R, Kanayama H et coll., **Experimental study of antitumor effect of methyl-B12**, *Oncology*, 1987, 44 : 169-173.
33. Steffens, David C., M.D. et Joel C. Morgenlander, M.D., **Initial evaluation of suspected dementia; Asking the right questions**, *Postgraduate Medicine*, 15 oct. 1999, vol. 106(5).
34. Takimoto G, Yoshimatsu K, Isomura J, Ikeda T, Morimoto T, Osawa T, **The modulation of murine immune responses by methyl-B12**, *Int J Tissue React*, 1982, 4(2) : 95-101.
35. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayshi H, Naruse T, **Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment**, *Clin Exp Immunol*, avr. 1999, 116(1) : 28-32
36. Tashiro S, Sudou K, Imoh A, Koide M, Akazawa Y, **Phosphatidylethanolamine methyltransferase activity in developing, demyelinating, and diabetic mouse brain**, *Tohoku J Exp Med*, déc. 1983, suppl. 141 : 485-90.
37. Tsukerman ES, Korsova TL, Poznanskaia AA, **Vitamin B 12 metabolism and the status of sulfhydryl groups in protein-choline deficiency in rats. Effects of methyl- and adenosylcobalamins**, *Vopr Pitan*, janv.-fév. 1992, (1) : 40-4.
38. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J, **Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy**, *J Neurol Sci*, avr. 1994, 122(2) : 140-3.
39. Weinberg JB, Sauls DL, Misukonis MA, Shugars DC, **Inhibition of productive human immunodeficiency virus-1 infection by cobalamins**, *Blood*, 1995, 86 : 1281-1287.
40. Yamada N, **Treatment of recurrent hypersomnia with methylcobalamin (vitamin B12): a case report**, *Psychiatry Clin Neurosci*, 1995, 49 : 305-307.
41. Yamamoto Y, Shibata S, Hara C, Watanabe S, **Methylcobalamin attenuates the hypoxia/hypoglycemia- or glutamate-induced reduction in hippocampal fiber spikes in vitro**, *Eur J Pharmacol*, 15 août 1995, 281(3) : 335-40.
42. Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T, **Methylcobalamin (methyl-B12) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse**, *Neurosci Lett*, 28 mars 1994, 170(1) : 195-7.
43. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R, **Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy**, *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94 : 105-111.
44. Yoshioka K, Tanaka K, **Effect of methylcobalamin on diabetic autonomic neuropathy as assessed by power spectral analysis of heart rate variations**, *Horm Metab Res*, 1995, 27 : 43-44.